

医药生物 2017 年日常报告

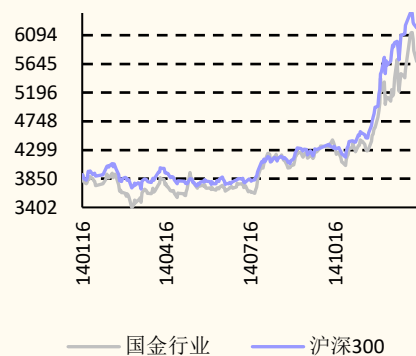
评级：增持 维持评级

行业深度研究

长期竞争力评级：高于行业均值

市场数据(人民币)

行业优化平均市盈率	44.53
市场优化平均市盈率	18.04
国金医药生物指数	4912.61
沪深 300 指数	3517.46
上证指数	3286.62
深证成指	10669.48
中小板综指	11845.86



相关报告

1. 《CFDA2017 年 49 号文解读-一致性评价细则陆续落地, 国产...》, 2017.4.6
2. 《减负: GMP、GSP 认证费不再征收-医药生物行业点评》, 2017.3.28
3. 《北京医药分开综合改革划重点, 腾笼换鸟落地可期-保健产品及服务...》, 2017.3.23
4. 《放开国际多中心临床试验, 药审改革力度超预期-医药生物行业点评》, 2017.3.20
5. 《深化药审改革: 加快境外创新药境内上市-医药生物行业点评》, 2017.3.20

赵海春 分析师 SAC 执业编号: S1130514100001
(8621)61038261
zhaohc@gjzq.com.cn

李敬雷 分析师 SAC 执业编号: S1130511030026
(8621)60230221
lijingl@gjzq.com.cn

细胞治疗深度：风云正起，筹谋在前抢先机

投资建议

- **报告目的：**2015 年资本市场对精准医疗产生了第一波的主题关注，随着短期市场热情消散，行业投资回归平静。但是产业的发展趋势不可逆转，过去的 2 年科技依然在进步。为了帮助投资者保持研究的敏感度，国金医药产业、海外、二级团队联手推出《**基因测序、细胞治疗深度研究（2017 版）**》。我们希望通过梳理最新的科研进展和产业公司情况，获得抢先布局领先企业的前瞻性投资机会。本篇是细胞治疗行业研究。
- **投资策略：**全面梳理了干细胞和免疫细胞的最新进展，我们认为随着诺华和 Kite 制药相继提交生物制品上市申请（BLA），美国 FDA 批准的首款免疫细胞疗法有望在 2017 年上市，届时可能带动新的细胞治疗热潮兴起；
- **推荐组合：**复星医药、药明康德及 CART 海外三巨头(诺华、KITE、JUNO)；其他上市公司可以关注：西比曼、Medipost、南京新百、安科生物、冠昊生物、国际医学等；其他优质产业项目及上市公司见正文。

行业观点

- **内在：细胞治疗行业正处风云正起的奇点突破前夜。**1、行业的先进属性未变。具有大量未被满足医疗需求的独特疗效，具备吸引实业以及资本市场的高热度；2、行业的盲区逐步被认知。行业早期的泥沙俱下的乱局，各参与者对细胞治疗中各种概念的混淆不清，到实体企业对于相关产业链、盈利模式的认知以及国内、国际监管法规日渐走向清晰；3、行业技术处于奇点突破的前夜。从 2012 年韩国 Medipost 干细胞药物在数百家医院应用、日本山中伸弥 iPSC 获得诺奖，2015 年免疫细胞疗法治愈 90 岁卡特黑色素瘤、中国细胞治疗公司 CBMG 成功登陆纳斯达克主板，2016 年底 KITE 向 FDA 递交 KTE-C19 的 BLA 滚动申请而有望在 2017 年迎来全球首个 CART 疗法上市，细胞治疗技术正日益构建突破性的一个个里程碑；
- **外部：中美医改都鼓励对无药可医的重症顽疾 unmet 需求的创新药/疗法。**1、**全球监管推进：**美国 2009 年奥巴马解除干细胞禁令、2016 年 NIH 宣布将对“人兽嵌合体”研究解禁，而中国随着卫计委通过备案的干细胞临床研究机构 30 家、军队机构 12 家名单出炉、干细胞与免疫细胞行业自律规范分别出台、以及第一个干细胞药物通过药监申报，都标志着行业在经历重洗牌后或将进入常态发展期；2、**病患无法满足的医疗需求推动：**不论是中国在 2015 年底应公众呼吁下国家宣布成立中华脐带血库，还是美国新近提出的给予末期病人更大自由度来尝试只经过基本安全性测试的实验性治疗的“试用权 right-to-try”法案等，都将助推创新疗法的提速实施；3、**细胞治疗潜在市场达数千亿美元：**随着干细胞、免疫细胞以及其他体细胞治疗技术在各种再生医学、肿瘤治疗以及罕见病、老年病等领域获得化药、靶向药等无法取得的疗效，全球细胞治疗销售市场近年将达到数千亿美元。
- **选公司看两点：研发平台与临床资源、在研管线爆发点。**1、**平台资源看两点：**竞合中的共同研发将是越来越多细胞治疗公司提高研发效率的最优选择；这方面拥有的技术上的强强联合、或者拥有较多医疗机构合作渠道都将提高细胞疗法开成功的概率；2、**在研管线强看三点：**临床时点接近上市（比如 II、III 期数据已展现其疗效潜力），路径成功概率大（比如干细胞的异体来源可标准化制备、CART 靶点的成熟度等），针对适应症患者众多（比如治疗骨关节炎或急性心肌缺血等的干细胞疗法将优于治疗克罗恩病的干细胞药物）。

风险提示

- 全球合作及临床结果不达预期；短期突发安全事件导致的政策波动风险。

内容目录

细胞治疗：风云正起，突破在即.....	7
细胞探索近 2 个世纪，诺华、凯特燃亮 CAR-T 星空.....	7
两大热点：干细胞与再生医学，免疫细胞与肿瘤疗法.....	9
两大推力：技术成熟，监管推进.....	11
干细胞，再生、修复与难疾治疗.....	14
概述：山中伸弥，再生医学与难疾治疗的颠覆性突破.....	14
产业链：近看存储、远看研发/制备、壁垒还看核心应用.....	20
技术：全球研发暗潮涌动，奇点突破在即.....	26
监管：各国政策柳暗花明，去芜存菁助推快进.....	27
免疫疗法，攻克肿瘤的曙光.....	29
概述：卡特与艾米丽，21 世纪治愈肿瘤的希望.....	29
产业链：不看存储，关注首家 CART 落谁家，紧盯临床数据.....	33
技术：针对靶点与通路，肿瘤免疫疗法日益成熟.....	33
监管：严管之外，Unmet 刚需将推动研发快于化药.....	44
投资逻辑，管线、平台、爆发点.....	45
领先技术嫁接、政策红利布局、独特爆发点.....	45
最热 CAR-T 三巨头及其合作者.....	45
诺华制药 (NVS.N)，提交 BLA 并获 FDA 优先审评的 CTL019.....	45
Kite Pharma(KITE.O)，候选全球首个上市 CAR-T 的 KTE-C19.....	49
Juno Therapeutics(JUNO.O)，CARs 和 TCRs 领先者.....	57
复星医药 (600196.SH)，携手 Kite 进入免疫疗法第一阵营.....	61
药明康德 (A 股拟上市)，联合 Juno，CRO 巨头强势回归.....	61
我们关注的其他 CART 与干细胞相关公司.....	61
西比曼 (CBMG.O)，唯一纳市主板上市的中国细胞治疗公司.....	61
新基医药 (CELG.O)，布局细胞治疗的撒网智者.....	65
Collectis (CLLS.O)，首个 FDA 批准临床的通用型 UCAR-T.....	66
Bluebird Bio (BLUE.O)，LentiGlobin 扩增造血干细胞-临床 III 期.....	68
Bellicum Pharmaceuticals(BLCM.O)，创新 CID 平台使 CAR-T 更可控.....	70
Sorrento Therapeutics(SRNE.O)，CAR-T 和 NK，联合三生布局中国.....	72
Medipost (078160.KS)，上市 5 年的最成熟干细胞药物 CARTISTEM®.....	73
Pluristem (PSTI.O)，间充质干细胞产品应用于再生医学的生物科技公司.....	74
南京新百 (600682.SH)，全球首个上市肿瘤疫苗 Provenge.....	75
其他 A 股及国内相关公司.....	77
附录.....	81

图表目录

图表 1: 细胞治疗主要三大类: 干细胞、免疫细胞、其他体细胞	8
图表 2: 体细胞治疗基本原理图解.....	9
图表 3: 全球注册的临床细胞治疗研究 42218 例分布情况	9
图表 4: 对照发达国家, 中国老龄化率还有很大空间	10
图表 5: 过去 15 年中国 65 岁以上人口占比快速上升	10
图表 6: 12 年来各国新增干细胞研究项目	10
图表 7: 新展开干细胞研究-仅中国 3 年同比持续增长	10
图表 8: 近年来全球干细胞相关临床研究项目-中美占比稳增	11
图表 9: 全球细胞治疗干细胞/CART 临床试验中国占比	11
图表 10: 全球主要免疫疗法相关公司	12
图表 11: 全球 CART 临床研究中, II/III 期显著增多	12
图表 12: 关注细胞治疗创新+美国技术+中国渠道	13
图表 13: 干细胞为大量传统医学难治性疾病带来希望	14
图表 14: 多能干细胞 vs 普通细胞; 诱导多能干细胞 IPS 的成型方向.....	14
图表 15: 干细胞的自我更新模式及其分化与微环境	15
图表 16: 个体的再生与干细胞	15
图表 17: 干细胞分化与逆转.....	16
图表 18: 干细胞在细胞技术基因治疗上的应用	16
图表 19: 脐带中的脐带血、脐带血干细胞、间充质干细胞解剖图	17
图表 20: 骨髓来源成体干细胞的多潜能性.....	18
图表 21: 全球干细胞存储市场规模.....	18
图表 22: 全球已上市干细胞药物	19
图表 23: 全球已上市干细胞药物公司的成立与上市情况.....	19
图表 24: 全球干细胞临床研究分布图	20
图表 25: 国内干细胞产业链及关注点	21
图表 26: 国家验收通过 7 家公共脐血库	21
图表 27: 癌症干细胞分化模型	22
图表 28: 肿瘤干细胞的遗传.....	22
图表 29: 近年来脐带血干细胞热度急升-源于其治愈效果显现	23
图表 30: 博雅干细胞是唯一同时 AABB 认证/NRL/CAP 标准临床级干细胞库	23
图表 31: BioArchive, 全球唯一 BLA approved 自动化液氮	24
图表 32: AXP 自动分离系统.....	24
图表 33: 利用人胎儿来源视网膜色素上皮细胞治疗干性 AMD.....	25
图表 34: 中国注册干细胞临床研究 10 年升至近 16 倍	26
图表 35: 中国干细胞临床研究 3 年增量占 13 年一半	26
图表 36: 《管理办法》《规范》等密集出台-推动产业市场正规化发展	27
图表 37: 2016 年中国 26 个干细胞国家重点研发拟立项分布	28

图表 38: 国家允许展开干细胞临床研究的 30 家地方医院与 12 家军队医院 ..	28
图表 39: 水能载舟亦能覆舟-不同干细胞治疗 AMD 结果迥异	29
图表 40: 肿瘤免疫疗法发展历史	30
图表 41: 奥巴马的客人-CART 治愈的 ALL 患者-艾米丽	31
图表 42: 近年来频发发生细胞治疗领域的合作开发与新贵上市	31
图表 43: 中国肿瘤免疫治疗市场: 每天万人确诊癌症	32
图表 44: 全球 CART 临床试验/研究地图	32
图表 45: 中国 CART 临床 Top5 城市: 北京/重庆/上海/合肥/广州	33
图表 46: 自 2012 年第一例注册以来, 中国 CART 临床数量猛增	34
图表 47: 中国 90 项 CART 研究最热靶点是 CD19.....	34
图表 48: 中国 CART 临床研究医院 Top3-西南/301/仁济	34
图表 49: 中国 CART 临床研究主要项目负责人及其机构	35
图表 50: 早期的 CAR-T 发展历史	35
图表 51: 人类两大类免疫细胞.....	36
图表 52: T 细胞与 B 细胞表面抗体结构	36
图表 53: 三代 CAR-T	37
图表 54: 目前对 CAR 的各种改进	37
图表 55: 改善 CAR-T 的方法 - 改装后分泌 IL-12、双重受体、加载 NK 细胞受体、联合检测点阻断等	38
图表 56: 全球主要 CART 临床进展.....	38
图表 57: 全球展开的 CART 试验多采用的载体/结合区域等	39
图表 58: DC 疫苗是主动免疫的一种	40
图表 59: DC 疗法流程简示.....	41
图表 60: DC-CIK 细胞功能图例	41
图表 61: 肿瘤微环境	41
图表 62: 成熟 vs 未成熟的 DC 细胞基本特点对比	42
图表 63: DC 树突状细胞→治疗性疫苗.....	42
图表 64: DC 细胞发起免疫应答的路径.....	42
图表 65: 一图看懂 DC 细胞.....	43
图表 66: 美国生物药研发过程.....	44
图表 67: KITE 的 Zuma-1 I/II 期部分数据及对比.....	45
图表 68: 2016 年诺华肿瘤事业部营收近 128 亿美元/占总营收 26%.....	46
图表 69: 诺华的 CART 结构以及病人治疗流程.....	47
图表 70: 全球针对 CD19 靶点一些机构	48
图表 71: 托珠单抗-CTL019 中应对 CRS 有效的药物之一	48
图表 72: 诺华在研管线之 CTL019	49
图表 73: Kite 制药现有两大研发平台: CAR-T 和 TCR-T	49
图表 74: Rosenberg 博士与 Beldegrun 博士在 1980's	50
图表 75: Kite 制药强大的研发背景.....	51

图表 76: Kite 的出色疗效	52
图表 77: Kite 制药的最新 KTE-C19 临床试验结果	53
图表 78: Kite 制药行业领先水平的在研管线	53
图表 79: Kite 制药临床项目的后续里程碑及预计日程	53
图表 80: Kite 制药最近期的临床试验项目计划	54
图表 81: Kite 制药的下一代-更安全、更可控 CART-工程图示	54
图表 82: Kite 制药对于下一代 CART 的可控设计	55
图表 83: 协同平台的典范-凯特的全球化研发联合与转化布局	55
图表 84: 从病人入院、提前制备、回注完成大约需要 14-16 天	56
图表 85: Kite 制药的 CART 全球转化蓝图	56
图表 86: JUNO 展示的过继 T 细胞疗法流程	57
图表 87: JUNO 由 JCAR015 转向 JCAR017 临床试验	58
图表 88: JUNO 最有潜力治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 JCAR017 临床数据	58
图表 89: 4-1BB vs CD28 -更持久、更温和	59
图表 90: JUNO 的在研管线	59
图表 91: JUNO 在研管线与预期日程	60
图表 92: 全自动降成本、提高效率是未来方向	60
图表 93: CBMG 的 CART 生产流程	63
图表 94: 中国人口 13.7 亿是欧美韩日总和的 1.5 倍-Unmet 医疗需求巨大 ...	63
图表 95: 近年来三代肿瘤免疫治疗药物的历程	64
图表 96: 西比曼 CART 在研管线	65
图表 97: 西比曼干细胞在研管线	65
图表 98: 新基医药(Celgene)在细胞治疗领域的广泛合作	66
图表 99: Collectis 在研管线	67
图表 100: Collectis 的异体 CART 疗法流程	68
图表 101: LentiGlobin BB305-慢病毒载体重编码抗镰型 β 球蛋白	69
图表 102: Bluebird Bio 在研管线	69
图表 103: Bellicum 公司的 CaspaCide 原理	70
图表 104: Bellicum 公司的 GoCAR-T vs 传统 CAR-T	71
图表 105: Bellicum 在研管线	71
图表 106: Sorrento Therapeutics 平台构成	72
图表 107: Sorrento Therapeutics 在研管线	73
图表 108: Medipost 干细胞药物在研管线	74
图表 109: Pluristem 此处录入标题	74
图表 110: Pluristem 胎盘来源细胞产品平台	75
图表 111: 各国及中国部分脐带血存储率	76
图表 112: CO-北京广东浙江 3 库的 3 年期末用户数-万	76
图表 113: CO-北京广东浙江 3 库的 3 年用户数增量-万	76
图表 114: 国内干细胞与免疫细胞投资并购在近 2 年升温	77

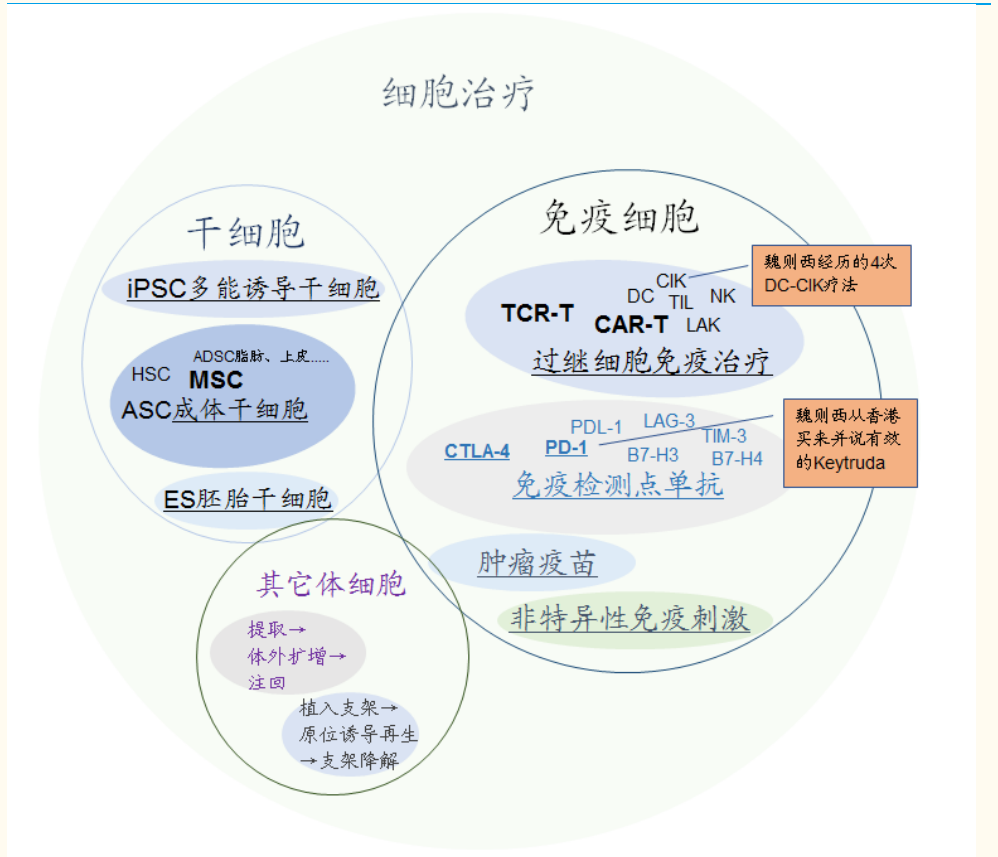
图表 115: 2016H1 中源协和主营拆分	78
图表 116: 2016H1 中源协和毛利拆分	78
图表 117: 冠昊生物的再生材料、细胞治疗、药物三大布局及其孵化平台	78
图表 118: 软骨损伤和软骨移植	79
图表 119: 科济生物在研管线.....	80
图表 120: 最新人体固有和适应性免疫细胞工作路径总览.....	82
图表 121: T 细胞识别、黏附和活化有关的 CD 结构.....	83
图表 122: B 细胞识别、黏附和活化有关的 CD 结构.....	83
图表 123: 共刺激分子相互识别及其免疫调节作用示意图.....	83
图表 124: 各种 CD 分子及其相关免疫功能.....	84

细胞治疗：风云正起，突破在即

细胞探索近 2 个世纪，诺华、凯特燃亮 CAR-T 星空

- **历史：**经历了近 2 个世纪探索的细胞治疗，终于在 2016 年迎来了人类对抗肿瘤的颠覆性突破，诺华(Novartis)与凯特(Kite Pharmaceuticals)发布了令人振奋的 CART 疗法治疗淋巴肿瘤的临床数据并将因此可能是 2017 年迎来首批 CART 疗法的上市。
 - **免疫疗法的概念，**由 100 多年前波士顿的一个医生提出：他发现有些得了传染病的儿童可以自愈，这就说明，其自身免疫系统的调节功能能够治愈肿瘤；而免疫疗法在临床试验中的展开，主要集中在近 20 多年，目前主流 2 种：单抗药物、基因工程修饰的**过继免疫细胞疗法**。
 - 当今火热的肿瘤免疫疗法，是人类面对各类恶性肿瘤的进展，继药物、手术、放疗之后，从人类自身免疫系统的内环境、信号通路及其调节、各免疫细胞的分化、成熟以及协同作用的角度来找到攻克肿瘤的出路，已成为**本世纪生物医药领域的前沿热点**；
 - **目前主流的两类手段：**一种是免疫检测点抑制剂**单抗药物**，解除免疫抑制、激活免疫应答（例如 PD-1 抗体药物）；另一种是**过继细胞疗法**，通过提取患者免疫细胞、体外扩增（增大量）并进行重编程处理（增强其靶向性）再回输体内以提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答。
 - 2015 年 12 月 6 日，全球迎来了人类免疫疗法里程碑式的胜利，默沙东公司的 **PD-1 抗体药物 Keytruda** 成功治愈了 91 岁美国前总统卡特的黑色素瘤；
 - **过继细胞疗法**与免疫检测点抑制剂抗体药物相比，不会产生耐药性，可调动免疫体系更好靶向追踪杀灭实体瘤；后者因为开发更早相对更成熟，包括结合细胞因子调节等手段的**联合疗法将是未来的方向**。
- **内容：**随着当前全球细胞、免疫、及其交集细胞免疫精准治疗技术的颠覆性突破、成功病例增加、专利数上升以及各国政府政策的转暖，**相关产业链正处于其生命周期曲线的最临近奇点突破的区域**。
 - **细胞治疗，**是再生医学或以细胞为基础的疗法，是通过一定量的**细胞**，来**取代、修复或增强**损伤**组织或器官**的功能，这种细胞经历了被选定的、扩增和在体外经过药理学方法处理或改变；**免疫治疗**，通常指通过激活与调控自身免疫系统来对抗肿瘤；**细胞免疫治疗**，大多数通过调控 **T 细胞**（占淋巴细胞总量 80-90%）对肿瘤细胞进行**精准的免疫应答**来实现抗肿瘤的作用。

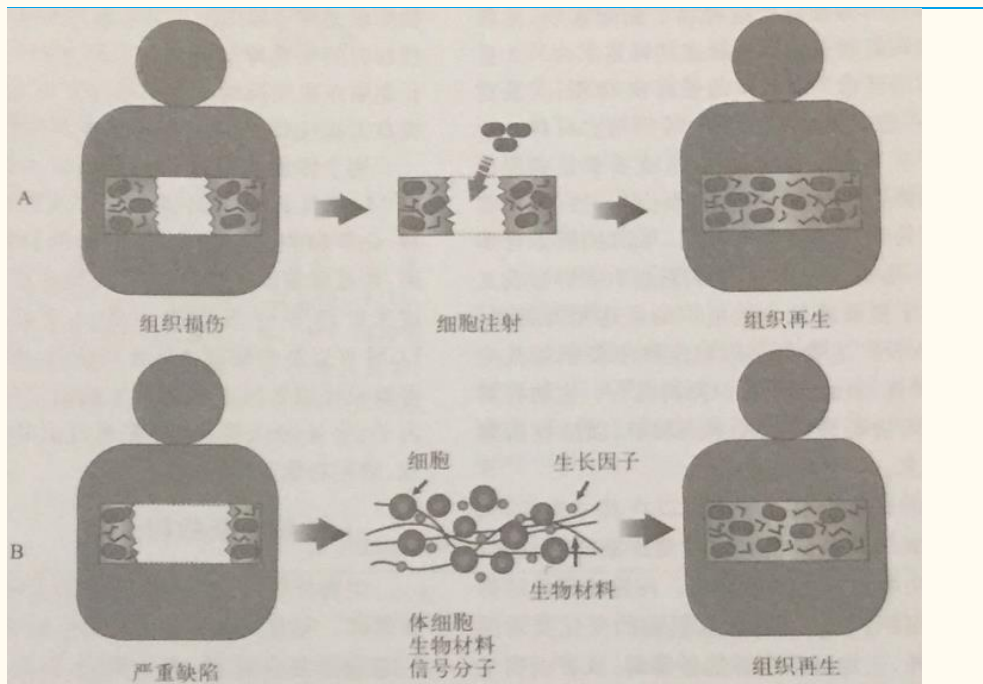
图表 1: 细胞治疗主要三大类: 干细胞、免疫细胞、其他体细胞



来源: 国金证券研究所绘制

- 活细胞治疗日益成熟。从 1667 年 Jean-Baptiste Denis 将小牛血注射治疗一位精神病患者，人类就开始了细胞疗法；1931 年，Niehan 在生理盐水中、将公牛甲状腺切成小块后注入患者并使其继续存活了 30 年；时至今日，我们仍然缺乏有充分细胞生产基础的完备的药企，所以，由生物材料与细胞联合应用的组织工程就构建了当前的“新型疗法”，这包括不同来源的细胞与多种聚合物、人工支架、无机盐晶体结构或诸如胶原或血纤蛋白的分子的联合运用。

图表 2: 体细胞治疗基本原理图解



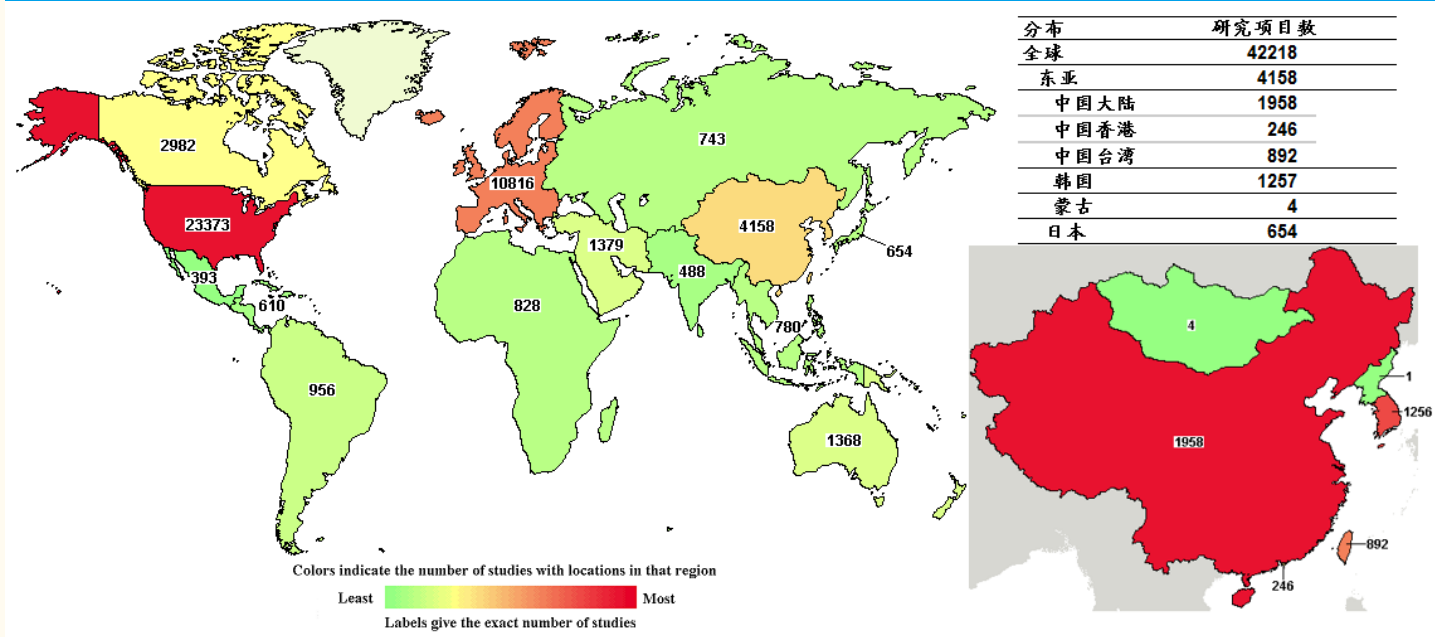
来源:《细胞治疗》, 国金证券研究所

- 燃亮点: 诺华、凯特相继推出 CART 疗法上市申请并获受理。
 - 2017 年 3 月, 诺华和 Kite 制药相继提交生物制品上市申请 (BLA), 美国 FDA 批准的首款免疫细胞疗法大概率会在 2017 年上市。

两大热点: 干细胞与再生医学, 免疫细胞与肿瘤疗法

- 目前全球已经展开的细胞治疗临床研究, 在 ClinicalTrial.gov 上注册的有 44218 项, 中国大陆有 1958 项, 占 4.6%。

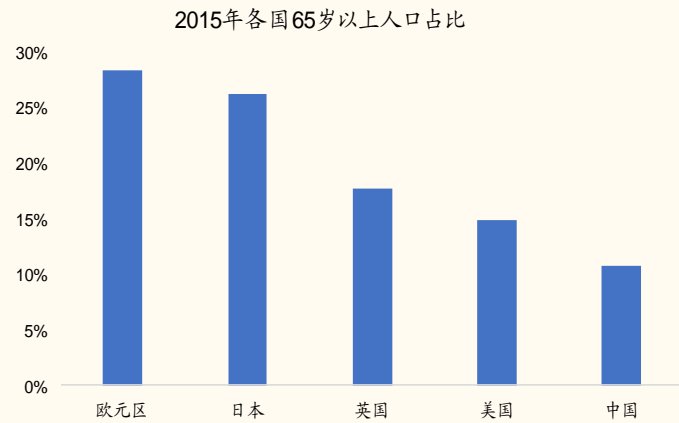
图表 3: 全球注册的临床细胞治疗研究 42218 例分布情况



来源: ClinicalTrial.gov, 国金证券研究所整理 注: 截至 2017 年 3 月 20 日数据

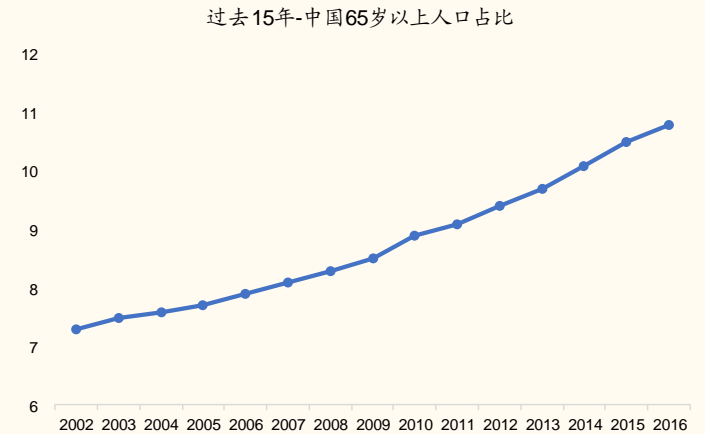
- 全球干细胞治疗临床研究展开 5978 项，中国大陆有 346 项，占 5.8%。
 - 中国，占全球人口 1/4 的国家，人口老龄化率正在上升；而疾病患者数，不论是肿瘤还是年龄相关疾病（比如阿尔茨海默病，年龄相关视网膜黄斑病变等）都会随之上升，大量未被满足的病患需求也随之增长。据国家统计局数据，到 2016 年底，我国 60 周岁及以上人口就高达 2.5 亿，而预计到 2030 年，这一人口占比将占我国总人口的 25%。
 - 尽管过去 15 年，中国 65 岁以上人口占比已经从 2002 年 7.3% 上升到了 2015 年 10.8%；而随着社会成熟，中国人口老龄化率还会与欧美等发达国家更加靠近，老龄化率仍有很大上升空间。

图表 4: 对照发达国家，中国老龄化率还有很大空间



来源：国家统计局，国金证券研究所

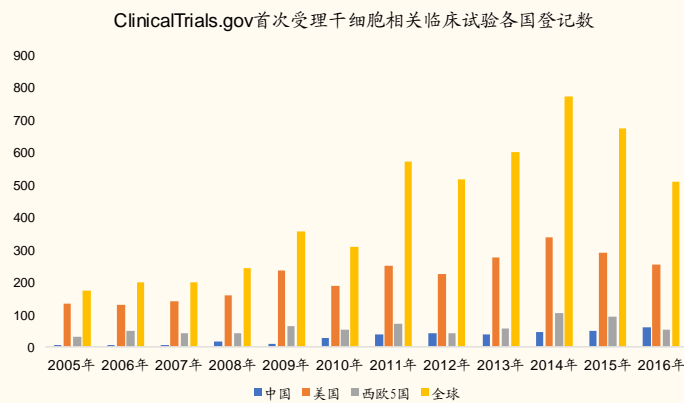
图表 5: 过去 15 年中国 65 岁以上人口占比快速上升



来源：国家统计局，国金证券研究所

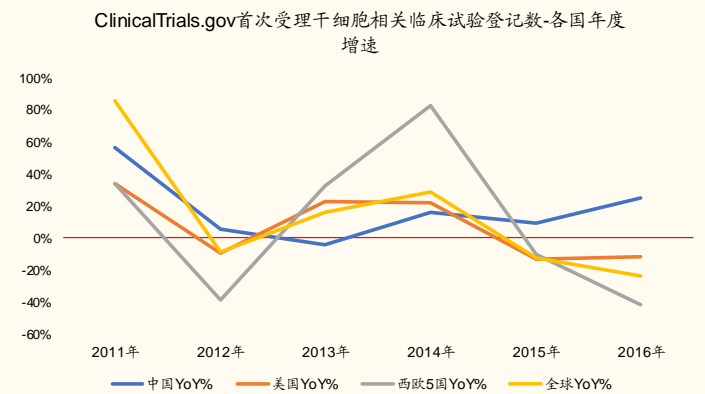
- 随着国内科技的进步，以及大量生物前沿技术的海归回国创业，中国正日益成为全球干细胞研究的热土。从数据来看，近 3 年全球新开展干细胞临床研究项目数，只有中国是持续增长的。

图表 6: 12 年来各国新增干细胞研究项目



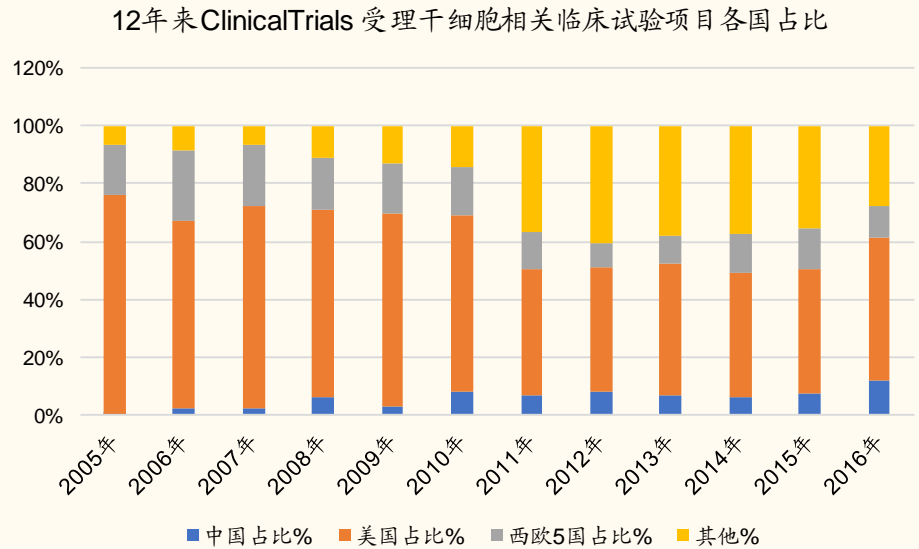
来源：ClinicalTrials.gov，国金证券研究所

图表 7: 新展开干细胞研究-仅中国 3 年同比持续增长



来源：ClinicalTrials.gov，国金证券研究所

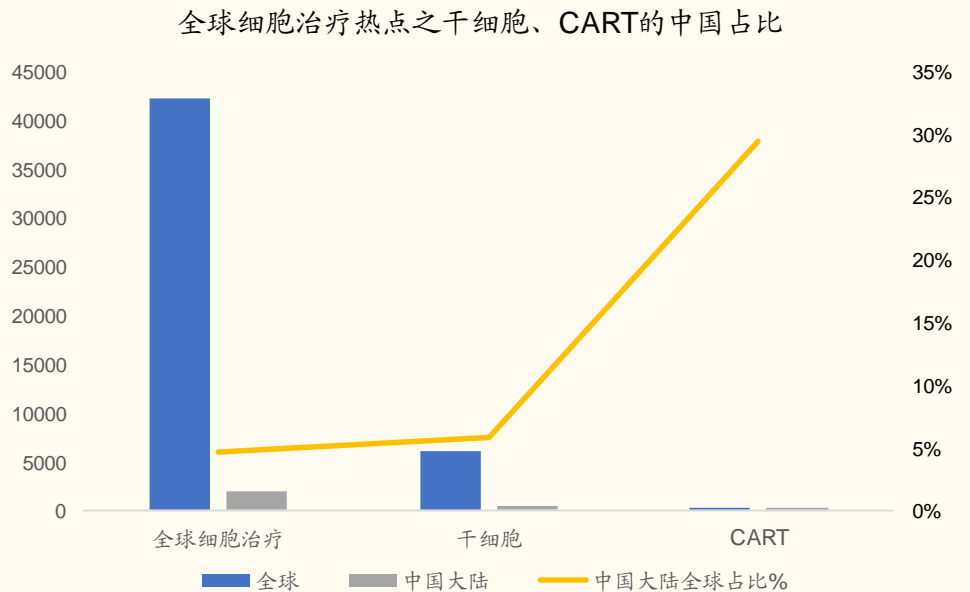
图表 8: 近年来全球干细胞相关临床研究项目-中美占比稳增



来源: ClinicalTrials.gov, 国金证券研究所

- 而细胞免疫疗法中, 当前最热的 **CART** 临床研究, 全球共开展的 305 项中, 中国就有高达 90 项, 占比高达 **29.5%**。

图表 9: 全球细胞治疗干细胞/CART 临床试验中国占比



来源: ClinicalTrial.gov, 国金证券研究所

两大推力: 技术成熟, 监管推进

- 巨额资本投入与核心技术壁垒, 是所有高科技行业的必要驱动; 而细胞治疗行业现今独具的两大推力, 是在突飞猛进基础研究的基础上大量临床转化的加速度推进, 以及监管及相应法规的进步与健全为行业发展步入正轨的护航与推动。
- 在日益增长的病患需求和全球各大科研院所与制药巨头的参与下, 干细胞与免疫疗法的技术日益成熟。

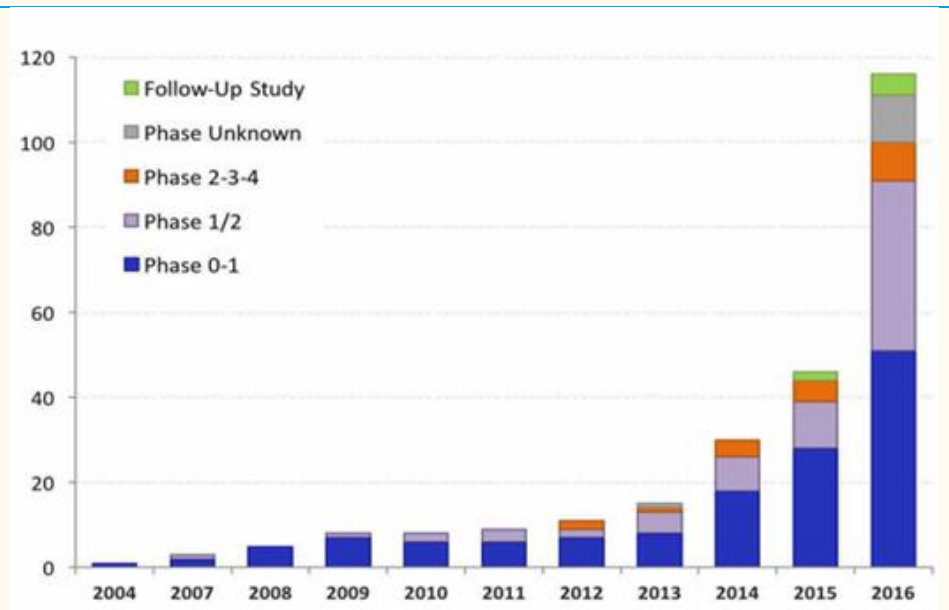
图表 10: 全球主要免疫疗法相关公司



来源: Ioncarindex 官网, 国金证券研究所

- 随着 CART 领域技术的突飞猛进, II/III 期临床试验占比显著提高; 业内又一里程碑事件, 正在催化生物制药行业与资本市场再现细胞治疗热潮。

图表 11: 全球 CART 临床研究中, II/III 期显著增多



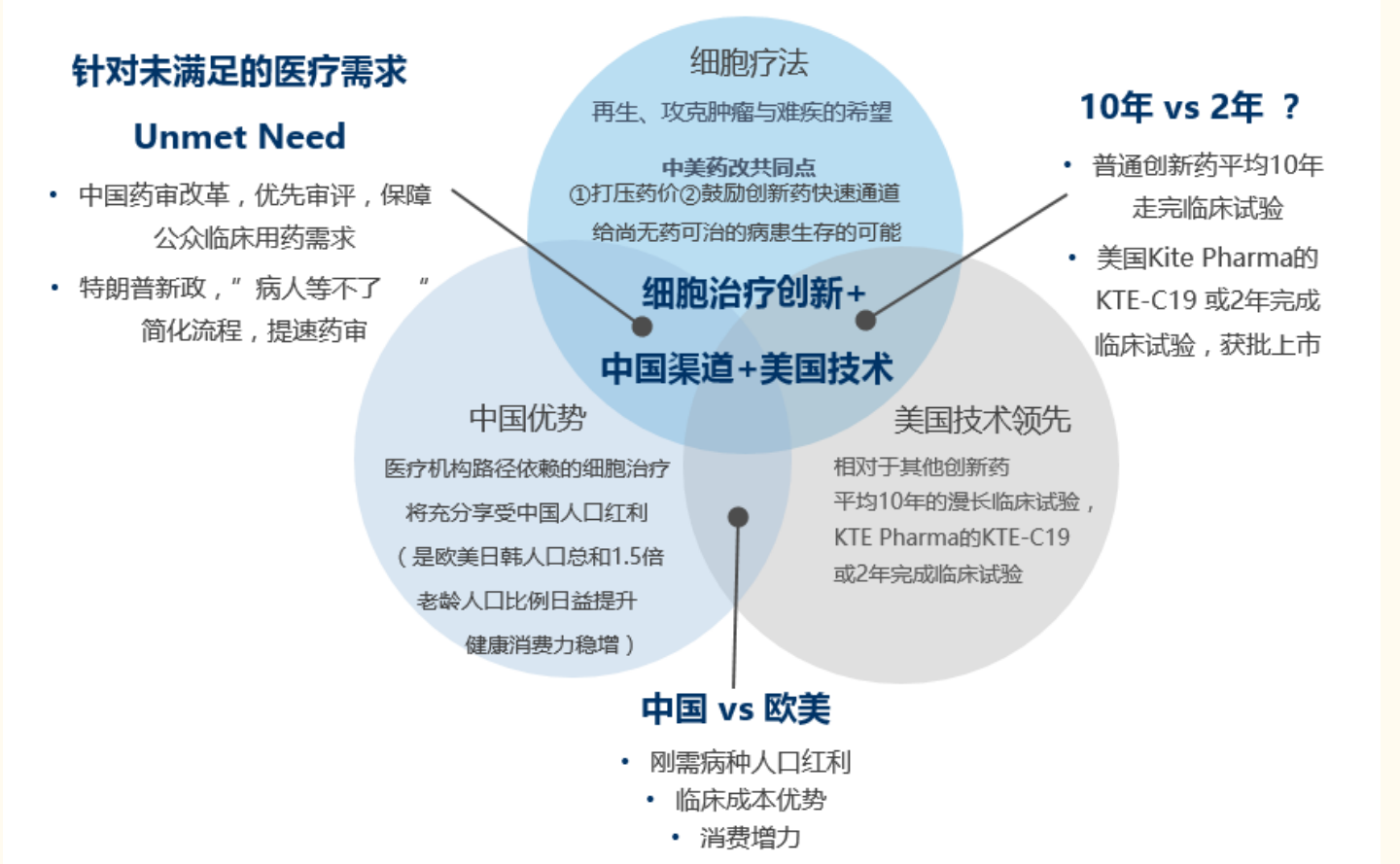
来源: ClinicalTrial.gov, CellTrial.org, 国金证券研究所

- 2016 年 12 月 4 日, 美国纳斯达克上市的生物医药公司 KITE 宣布, 公司向 FDA 递交了 CAR-T 疗法 KTE-C19 的滚动新药申请。这将用于治疗不适合自体干细胞移植的复发/难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者。
- 我们认为, 细胞治疗行业正在经历技术突破与监管法规进步护航的两大助力推动中。
 - 内在: 细胞治疗行业正处于高热度、高混乱、突破在即的奇点突破前夜。1、由于其先进性、可能应对大量未被满足医疗需求的独特疗效以

及高投入、高回报，吸引实业以及资本市场的高热度；2、行业面临早期的泥沙俱下的乱局，投资者对于细胞治疗中各种概念的混淆不清，实体企业对于相关产业链、盈利模式以及对于目前国内、国际监管法规的现状与走势处于迷茫；3、从技术成熟的层面，细胞治疗行业处于奇点突破的前夜。从2012年韩国 Medipost 治疗骨关节炎的干细胞药物上市后在韩国数百家医院普遍应用、日本山中伸弥因 iPSC 获得诺奖，2015年免疫细胞疗法治愈90岁卡特黑色素瘤、中国细胞治疗公司 CBMG 成功登陆纳斯达克主板，到2016年底 KITE 向 FDA 递交 KTE-C19 的 BLA 滚动申请而有望在2017年迎来全球首个 CART 疗法上市，细胞治疗技术正日益构建着突破性的一个个里程碑；

- **外部：中美医改都鼓励对无药可医的重症顽疾 unmet 需求的创新药/疗法。**
 - 1、全球监管推进：**美国2009年奥巴马解除干细胞禁令、2016年 NIH 宣布将对“人兽嵌合体”研究解禁，而中国2016年12月16日，CFDA 审评中心对外发布了关于《细胞制品研究与评价技术指导原则》（征求意见稿），细胞制品未来将按药品评审程序进行注册和监管，且随着卫计委通过备案的干细胞临床研究机构30家、军队机构12家名单出炉、干细胞与免疫细胞行业自律规范分别出台、以及第一个干细胞药物通过药监申报，都标志着行业在经历重洗牌后或将迎来新一轮爆发成；
 - 2、病患无法满足的医疗需求推动：**不论是中国在2015年底应公众呼吁下国家宣布成立中华脐带血库，还是美国新近提出的给予末期病人更大自由度来尝试只经过基本安全性测试的实验性治疗的“试用权 right-to-try”法案等，都将助推创新疗法的提速实施；
 - 3、细胞治疗潜在市场达数千亿美元：**随着干细胞、免疫细胞以及其他体细胞治疗技术在各种再生医学、肿瘤治疗以及罕见病、老年病等领域获得化药、靶向药等无法取得的疗效，全球细胞治疗销售市场近年将达到数千亿美元。

图表 12：关注细胞治疗创新+美国技术+中国渠道



来源：国金证券研究所绘制

干细胞，再生、修复与难疾治疗

概述：山中伸弥，再生医学与难疾治疗的颠覆性突破

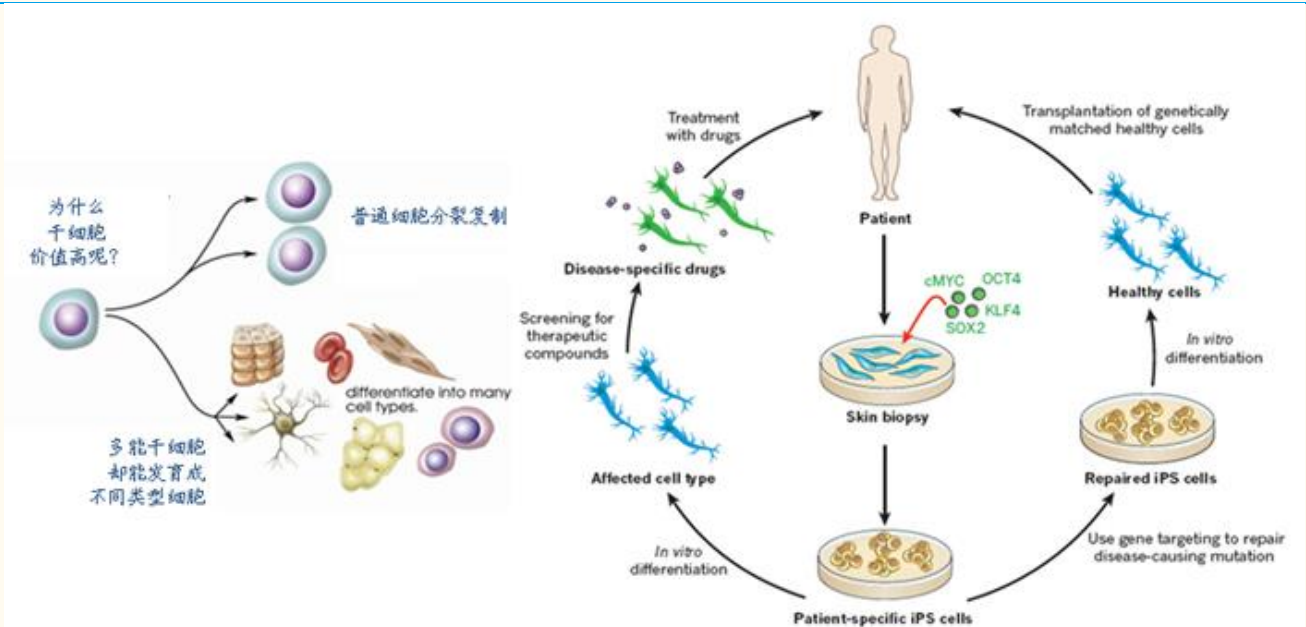
- **机遇：**正如肿瘤是人类仅靠药物或手术难以攻克的，随着年龄上升，各种组织脏器的损伤或缺失也是人类要面对的难题。细胞治疗，尤其是干细胞治疗，就为人类面对年龄相关疾病与再生医学方面困境带来曙光。
- **内容：**干细胞成为热点，因为它超强的再生、修复能力为大量传统医学难治性疾病带来了希望。干细胞是一种未分化的细胞，具有3大能力：1、长期的自我更新，2、单细胞分化为多种类型细胞，3、活体内组织功能再生。根据发育潜能，干细胞分3类：全能性、多潜能性、多能及单能性干细胞。

图表 13：干细胞为大量传统医学难治性疾病带来希望



来源：上海干细胞产业联盟第三次大会，国金证券研究所

图表 14：多能干细胞 vs 普通细胞；诱导多能干细胞 IPS 的成型方向

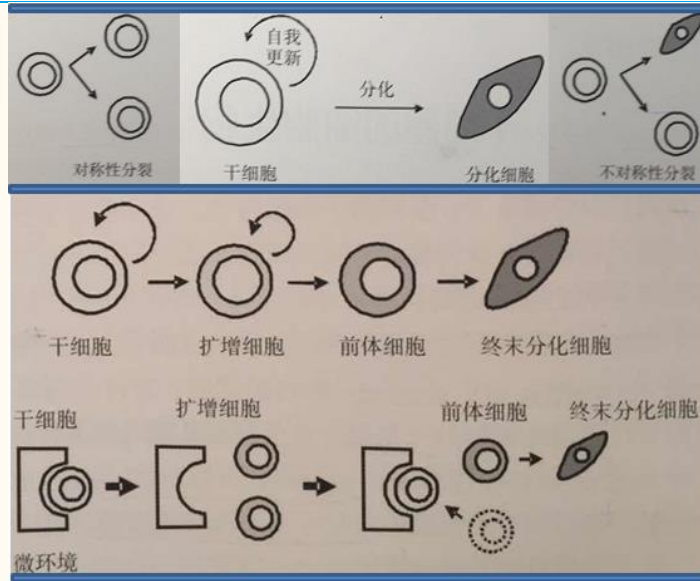


来源：NIH, Nature, 国金证券研究所整理

- 干细胞的自我更新模式：干细胞同时具有自我更新能力与分化能力；自我更新分为对称与不对称分裂；对称分裂模式拥有干细胞数量的增加，而非对称分裂方式，使得干细胞维持在一定数量--干细胞自律性控

制模式。

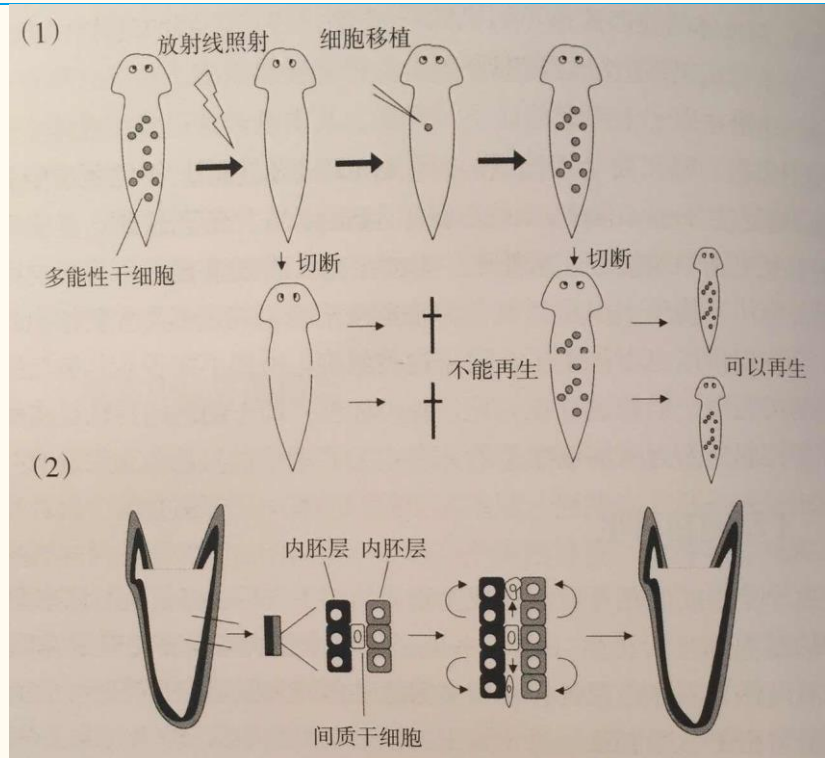
图表 15: 干细胞的自我更新模式及其分化与微环境



来源: 国金证券研究所

- 干细胞的分化与微环境: 干细胞分裂后, 一部分子细胞获得了与母细胞不同的细胞表现型, 可能成为与母细胞分化能力不同的另一种细胞。成体干细胞通过短暂扩增细胞进行终末分化, 而根据终末分化产生的细胞种类, 将干细胞的分化能力分成: 全能性 (例如受精卵是全能性的, 但是不管任何人为条件下都能反复自我更新的全能干细胞目前是不存在的)、多能性 (例如小鼠胚泡内细胞群细胞; 常定义为能分化成 3 个胚层细胞和组织的能力)、多潜能性 (例如造血干细胞)、单能性 (例如骨骼肌干细胞)。

图表 16: 个体的再生与干细胞



来源: 《干细胞》, 国金证券研究所, 注: (1) 涡虫再生示例 (2) 水螅再生示例

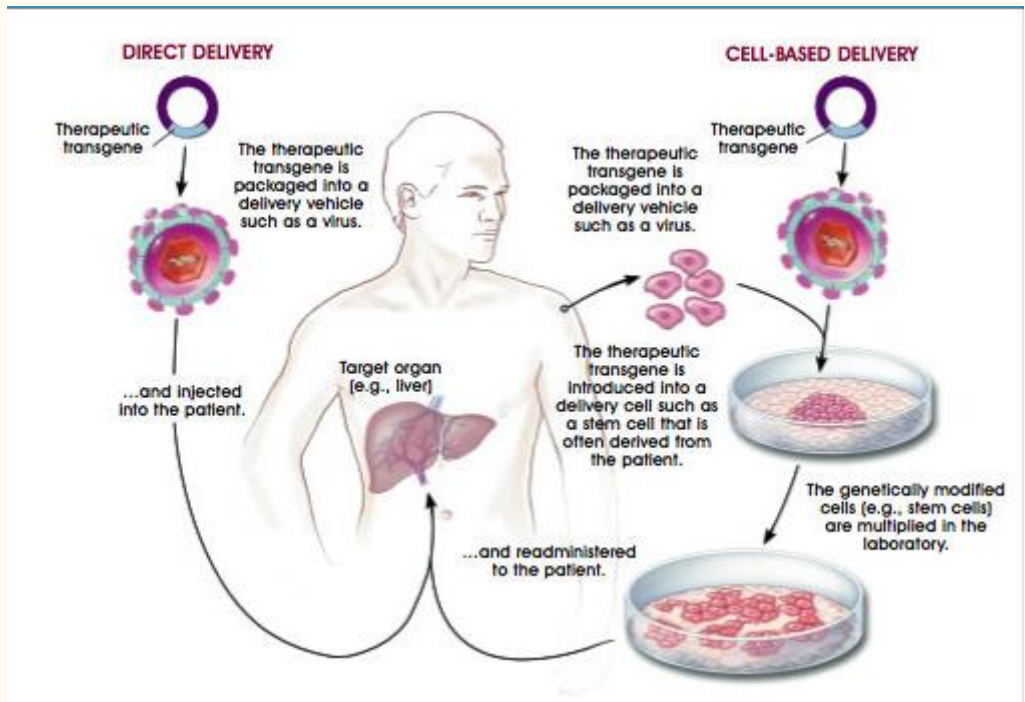
- 概念的偏差：只有骨髓里才有干细胞吗？ 不是的。脐带血、围产组织、其他成体组织里也有！
- ✚ 人体各个组织未来维持其稳定性，或多或少都有自我修复能力；比如造血系统、比如皮肤上皮系统的组织细胞，每天都在更新；而内脏，比如肝脏的再生能力是超强的，即使手术切除 2/3，还可能生成原来大小，而胃肠却不能。脏器组织的再生能力不同，干细胞可以大量再生、前体细胞有限扩增、各组织的终极分化细胞不能再生；
- ✚ 这些都是受到干细胞系统调控的。下图就是干细胞系统的演示：干细胞在自我更新的同时产生前体细胞，后者在产生最终分化细胞；过去我们认为，这个分化是单向的，现在研究发现如果改变环境条件，分化后的细胞也能反向回到未分化的状态，如图中虚线所示。

图表 17: 干细胞分化与逆转



来源：《干细胞》，国金证券研究所

图表 18: 干细胞在细胞技术基因治疗上的应用

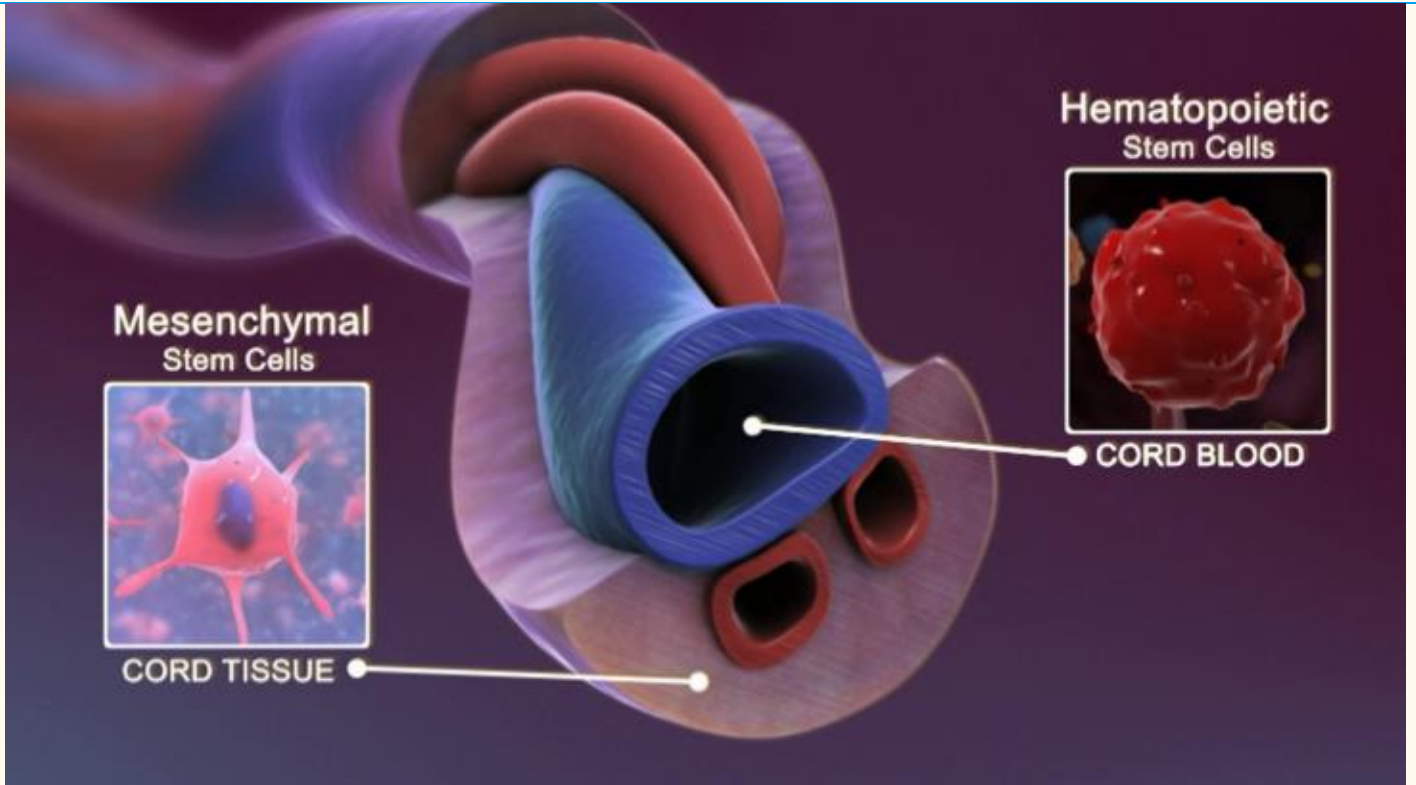


来源：NIH，国金证券研究所

- ✚ 近年脐带血，成为干细胞重要的替代来源。(1) 虽然，脐带血移植输入的造血干/祖细胞只有骨髓移植的大约 1/10，但多数病人中都能达到持续的造血重建。因为与骨髓相比，脐带血的造血干/祖

细胞（HSC/HPC）比例更高，增殖能力更强，对造血因子的高反应性和潜在较强的归巢能力（2）采集更方便，对捐献者无风险，移植物低病毒感染率，供体确认更快速，从寻找到移植最短只需1周（骨髓则需3-4个月）（3）目前，世界范围内的脐带血移植已经超过7000例，可供用作细胞治疗很多疾病，包括白血病、淋巴瘤、血红蛋白病、先天和获得性的骨髓缺陷综合症、遗传性代谢缺陷和免疫缺陷性疾病等。

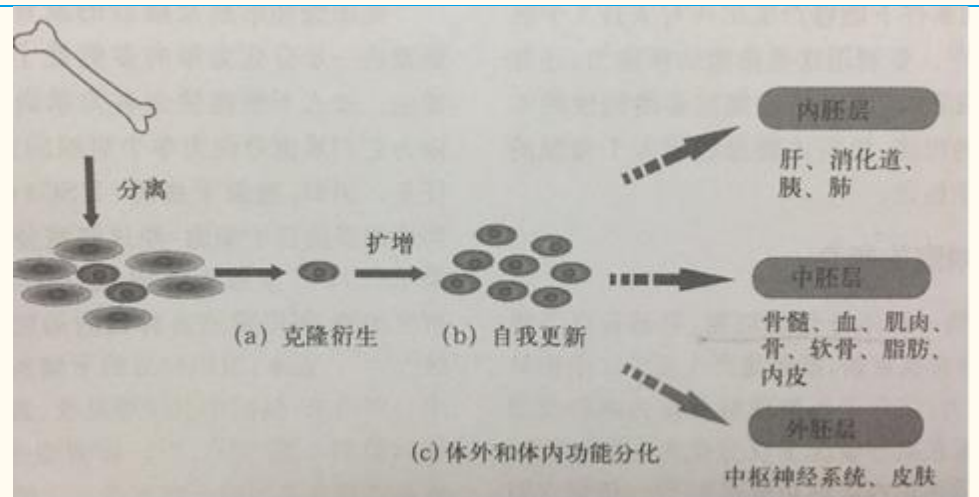
图表 19: 脐带中的脐带血、脐带血干细胞、间充质干细胞解剖图



来源：2013/8, stem-cell-from-umbilical-cord-blood-to-treat-autism, 互联网, 国金证券研究所

- 再生医学成为人类治疗顽疾与缺失的脏器、组织再生的希望。人体由60兆个细胞组成，在自身精密构造与调控体系下使得人的生命体维持运转。正是由于近年来随着分子生物学等基础科学的研究进展，随着对于细胞、组织、脏器的构造及其功能的进一步了解，人们开始寄希望于利用干细胞的再生能力，通过体外、试管内或其它动物体内培育的方式，生成组织、器官，治疗疾病。

图表 20: 骨髓来源成体干细胞的多潜能性



来源:《细胞治疗》, 国金证券研究所

- 诺奖催化事件:** 2012年10月山中伸弥因发现iPS而获得诺贝尔奖, 将干细胞研究推向了新的高潮。因为只有胚胎来源干细胞才具有多能分化性, 而由于伦理方面原因, 胚胎干细胞的研究受到诸多限制; 日本京都大学科学家山中伸弥, 实现了生物学里程碑式的颠覆性发现; 2006年, 山中伸弥把4个转录因子通过逆转录病毒载体转入小鼠的体细胞, 成功使其变成多能干细胞(iPS细胞), 这意味着成熟的细胞也能够用于培育分化获得所有类型的细胞; 2007年他对人的皮肤细胞重编程而成功培育出iPS细胞, 这些细胞在实验室中表现出了与胚胎干细胞相当的能力, 又避开了胚胎干细胞伦理的问题, 在未来疾病模拟、药物筛选、细胞治疗、组织再生等方面产生了广阔的应用前景。
- 百亿美元市场:** 干细胞治疗, 仅存储市场2080年预计达近200亿美元; 而药物市场将超越千亿美元数级。全球干细胞药物是在近十年内才上市, 目前为止也就10款; 而这些上市药物的所有公司中, 上市的仅韩国Medipost是盈利的。

图表 21: 全球干细胞存储市场规模



来源: 中国产业信息, 国金证券研究所

- “取出一点水, 就可以全新构建一片森林”可以恰当的比喻干细胞治疗产业, 这是一个处于颠覆性突破的生命周期的行业; 现有的业务、供需, 并不足以据此来推算未来业务市场的规模。而从国际药企巨头参与投资的程度, 可以对未来市场与收益窥得一斑:

图表 22: 全球已上市干细胞药物

审批日期	审批机构	药品名	公司	适应症	来源2
2009.10	欧洲EMA	ChondroCelect	TiGenix N.V (比利时)	膝关节软骨缺陷	自体软骨细胞
2009.12	美国FDA	Prochymal	Osiris (美国)	GVHD和克罗恩病	骨髓干细胞
2010.07	澳洲TGA	MPC	Mesoblast	骨修复	自体间质前体细胞
2011.07	韩国KFDA	Hearticellgram-AMI	FCB-Pharmicell	急性心梗	骨髓干细胞
2011.11	美国FDA	Hemacord	New York Blood Center (纽约血液中心)	遗传性或获得性造血系统疾病	脐带血干细胞
2012.01	韩国KFDA	Cartistem	Medi-post	退行性关节炎和膝关节软骨损伤	脐带血干细胞
2012.01	韩国KFDA	Cuepistem	Anterogen	复杂性克隆氏病并发肛瘘	自体脂肪间充质干细胞
2012.05	加拿大HC	Prochymal	Osiris	儿童GVHD	骨髓干细胞
2014.12	欧洲EMA	Holoclar	Chiesi Farmaceutici (意大利)	重度角膜缘干细胞缺陷症	角膜缘干细胞
2015.09	日本厚生劳动省	Temcell	JCR制药 (mesoblast授权)	急性移植物抗宿主反应 (GVHD)	骨髓干细胞

注: 1. Osiris已于2013年将Prochymal以1亿美元转让给Mesoblast (<http://ksn.com/2013/10/11/ahead-of-the-bell-osiris-sells-prochymal/>)

来源: 各公司官网, 国金证券研究所

图表 23: 全球已上市干细胞药物公司的成立与上市情况

成立年份	国家	公司名称	股票代码	上市交易所	官网
2000	比利时	TiGenix N.V	TIG BB Equity	泛欧交易所布鲁塞尔、美国 (上市等待中)	http://www.tigenix.com/en
1992	美国	Osiris	OSIR US Equity	美国; 纳斯达克GM, OMX BX, OMX PSX; 国家证券交易所; 芝加哥; FINRA ADF; EDGA; BATS; 纽交所Arca	http://www.osiris.com/
2004	澳大利亚	Mesoblast	MESO US Equity	美国; 纳斯达克GS, GM, OMX BX; 澳大利亚; 芝加哥; FINRA ADF; ASE; 纽交所Arca	http://www.mesoblast.com
2002	韩国	FCB-Pharmicell	005690 KS Equity	韩国	http://www.pharmicell.com/eng/index.html
1964	美国	New York Blood Center	3906028Z US Equity	非上市 (非盈利组织)	http://nybloodcenter.org/
2000	韩国	Medi-post	MEPTF US Equity	美国、韩国、Courier Pharmacy, Kosdaq, OTC Market, OTC US	http://www.medi-post.com
2000	韩国	Anterogen	065660 KS Equity	韩国、Kosdaq	http://anterogen.com/main/en/
1935	意大利	Chiesi Farmaceutici	97612Z IM Equity	非上市	http://www.chiesi.com/en
1975	日本	JCR制药	4552 JT Equity	东京、日本、德国、柏林	http://www.jcrpharm.co.jp/en/site/en/index.html

注: 股票代码为第一个交易所中代码。

来源: 各公司官网, 国金证券研究所

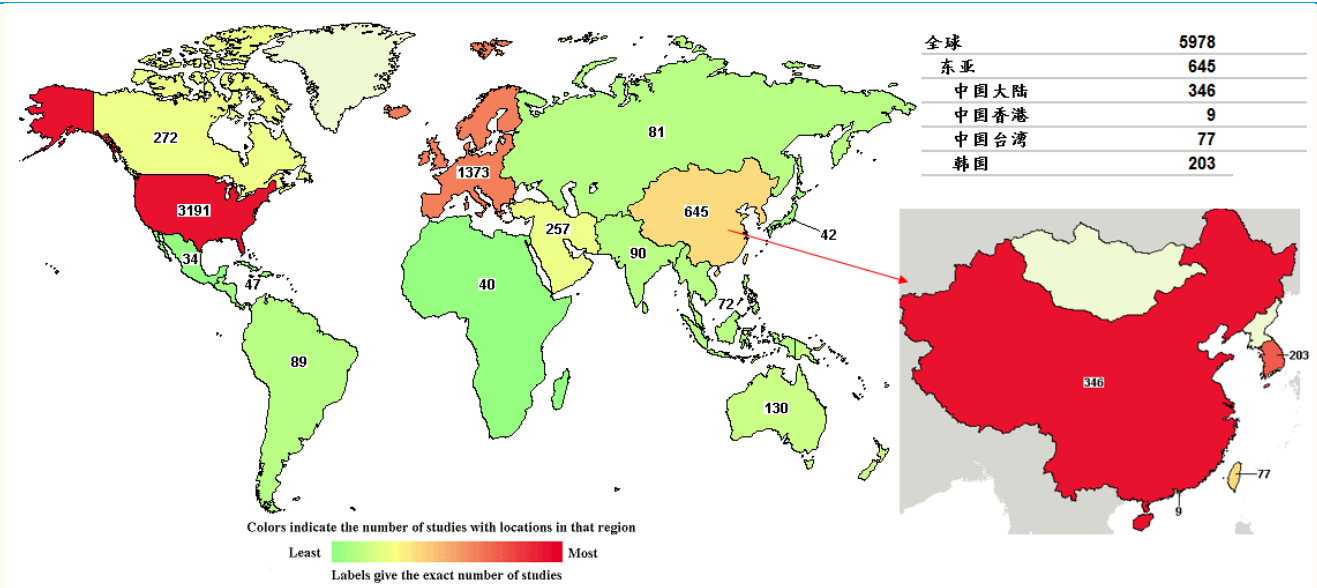
✚ 以澳洲公司 Mesoblast 为例, 公司主要专注于通过干细胞治疗心脏病、脊柱和肌肉骨骼疾病、肿瘤和血液疾病、免疫介导性疾病等领域; 公司自主研发的干细胞产品 MPC 在 2010 年获批在澳大利亚上市, 并于 2012 年因接盘赛诺菲放弃的 Osiris 公司干细胞药物 Prochymal 和 Chondrogen;

- 公司 2013 年在澳洲上市募得 1 亿 7 千万美金，2015 年 4 月获得美国新基 Celgene 支付 4500 万美金收购公司 4.72% 的股份。与此同时，Celgene 取得 Mesoblast 公司在跨急性移植物与宿主病 (GVHD)、特定肿瘤学疾病、炎症性肠病、器官移植排斥反应的一系列干细胞项目的优先购买权。从花费近 5000 万美金收购不到 5% 的股份，只为几个干细胞项目的“优先购买权”，足以看出，Celgene 对 Mesoblast 在干细胞领域的期望之高。

产业链：近看存储、远看研发/制备、壁垒还看核心应用

- 在全球火热的干细胞临床研究中，中国已经走在前列，目前有注册的临床项目多达 346 项；而在诸多疾病领域，中国也获得了进展，比如干细胞治疗骨关节炎、糖尿病足、急性心肌缺血、地中海贫血、帕金森症等。但是由于政策的轨道还在修建中，目前国内干细胞产业链短期的现金收入只有存储这一个环节。

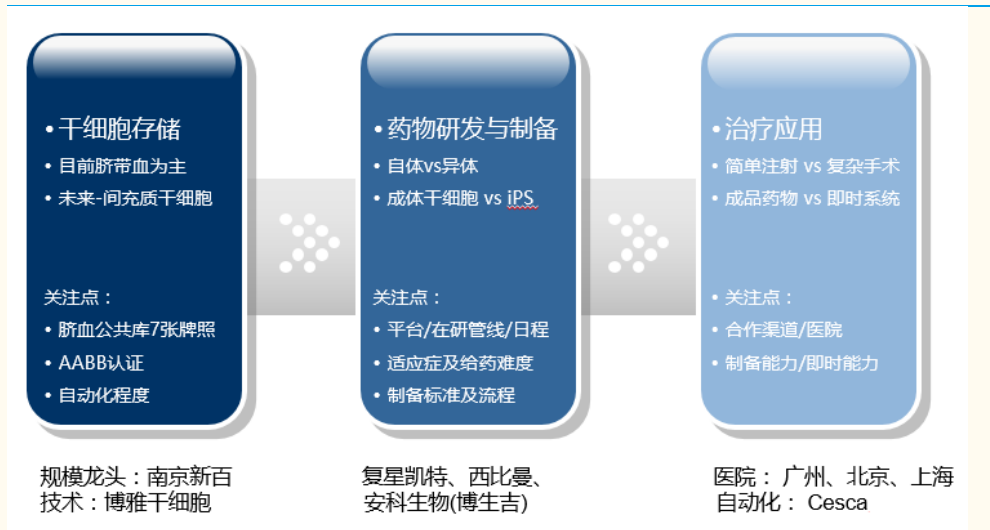
图表 24：全球干细胞临床研究分布图



来源：ClinicalTrial.gov，国金证券研究所注：截至 2017 年 3 月 20 日数据

- 干细胞产业链，简单来讲可以分为上游的制备与存储（目前国内主要有脐带血干细胞、脐带间充质干细胞、围产组织等的存储）、中游的药物研发与生产以及下游的治疗应用（现今仍处于各大科研院所与医院联合进行干细胞项目或干细胞与其他药物或疗法的联合治疗的临床研究，不能收费）。由于细胞治疗的特殊属性，干细胞的存储、研发与治疗应用与普通药物的产业路径有着比较大的差异。从产业链选投资，我们认为，近看存储，远看制备研发，长远的壁垒构建还是要看核心技术。

图表 25: 国内干细胞产业链及关注点



来源: 国金证券研究所

- 近看存储-要么规模龙头, 要么技术最强:** 由于行业处于婴幼儿期, 大量临床试验正在探索进行中, 所有的临床试验又都处于科研而不能收费的阶段, 与干细胞相关的产业, 目前只有上游的脐带血存储是国家认可收费的项目。那么这方面, 我们看好产业龙头拟收购 CO 和齐鲁等干细胞库的南京新百, 以及在收储时已经在技术条件上达到国际领先水平-获得 AABB 全认证的无锡博雅干细胞 (AABB, American Association of Blood Banks 美国血液银行协会)。

- 干细胞存储规模龙头:** 南京新百; 我们认为, 公司将在全国 7 张脐血库牌照中拥有 4 张及其东南亚合作脐血库的增量、脐带血例数 2 年内可达过百万; 公司目前所拥有的最大脐带血存储家庭客户的相关渠道入口价值, 都只是目前公司利润贡献根基而远非高成长看点; 真正价值点, 在于公司全市场最早进入脐带血干细胞库运营所随着十几年时间而积累起来的时间对应病例数据、世界最大脐带血份数的大数据比对价值、及其与下游遗传疾病基因筛查、干细胞相关新药研发、与其他医疗甚至公安等所需机构的数据合作的未来将非线性扩增的应用前景。

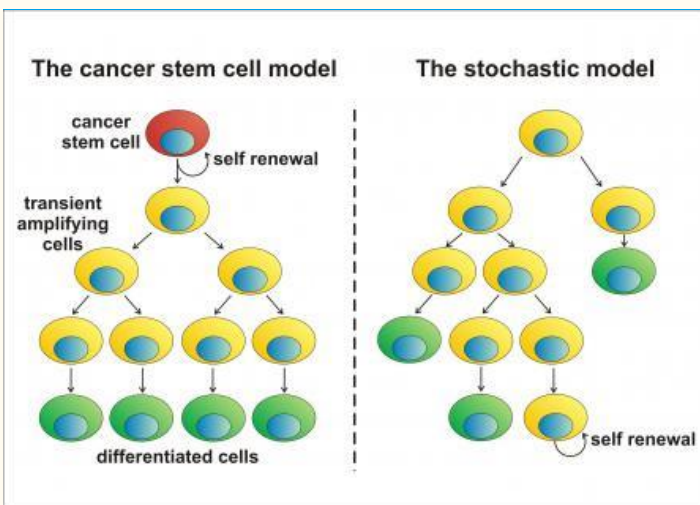
图表 26: 国家验收通过 7 家公共脐血库

国家7张牌照 10家脐带血库	运营方	合作方	状态
北京市脐血库	北京市佳宸弘生物技术有限公司	北京大学人民医院	通过验收
上海市脐血库	上海市干细胞技术有限公司	上海市红十字会、上海市血液中心	通过验收
天津市脐血库	协和干细胞基因工程有限公司(中源协和干细胞生物工程股份公司)	中国医学科学院中国协和医科大学血液学研究所血液病医院	通过验收
广东省脐血库	广州市天河诺亚生物工程有限公司	广东省妇幼保健院	通过验收
山东省脐血库	山东省齐鲁干细胞工程有限公司	山东大学齐鲁医院	通过验收
四川省脐血库	四川新生命干细胞科技股份有限公司	中国医学科学院/中国协和医科大学输血研究所	通过验收
浙江省脐血库	浙江绿港生物技术有限公司	浙江省血液中心	通过验收
辽宁省脐血库	辽宁启播干细胞生物科技有限责任公司	中国医科大学附属盛京医院	未经验收
重庆市脐血库	重庆市干细胞技术有限公司	上海市脐血库(援建)	未经验收
甘肃省脐血库	甘肃省脐带血造血干细胞有限公司	甘肃省红十字血液中心、兰州大学第一医院	未经验收

来源: 各脐血库及相关公司官网, 国金证券研究所

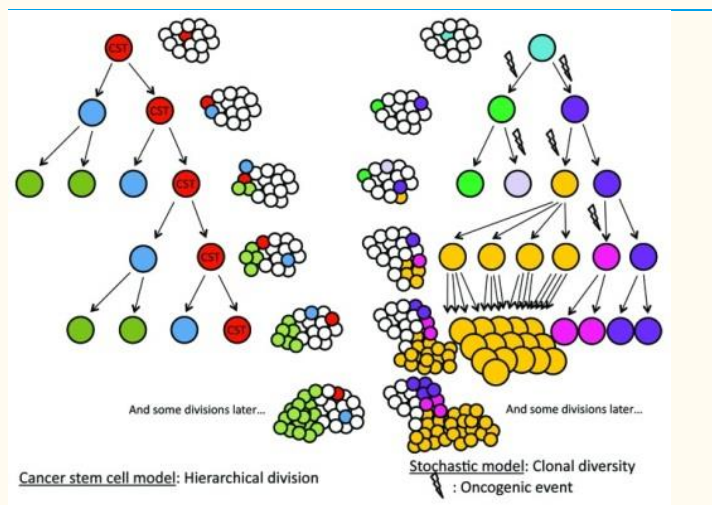
- ✦ 我们认为，国家牌照并不是垄断保障而是信用背书，不是护城河而是下游延伸服务的增信保障，其规范化管理根基是未来衍生业务有效开展的基础。
- ✦ 新兴产业，初始混杂，**3点优势取胜**：（1）规范、专业-国家牌照4张，美国AABB认证2张；（2）先入市场的运营经验与随时间累计的**时间数据样本的研发应用的价值**；（3）**量的价值**：入口业务嫁接的**渠道先机**，**大数据**比对、基因筛查、新药研发合作等。
 - ◇ 全球药企与医疗机构海量研发，需要专业认证的脐血库的合作。其实从国家建库之初的以自体库养公共库，培育治病救人的公共脐带血干细胞库至今，也就是20年不到的时间，作为一个刚被发现干细胞提取以及其他科研、诊疗等重要价值的脐带血存储业务，依然是有个新的产业。而作为一个新兴产业，创始之初的混杂、监管灰色地带的存在，甚至法律规定可以展开的业务永远要滞后于研发的步伐等等，都决定了，公司的优势，在于符合国家规范（未来5年内，中国仅有的7张合法脐带血库牌照中，南京新百拥有北京、广东、浙江、山东四张，其余三张为天津、上海、四川）、符合美国规范（公司获得2张AABB-美国脐血库协会认证）。
 - ◇ 建库十数年，时间数据样本价值巨大。以山东库（并入南京新百的齐鲁干细胞库）为例，公司过去十几年自体库中有8例血液肿瘤患儿，而这些病患的发病、救治以及后续都在不同时间点发生各异，作为完整病例研究就是稀缺的样本源。

图表 27: 癌症干细胞分化模型



来源: Eurostemcell, 国金证券研究所

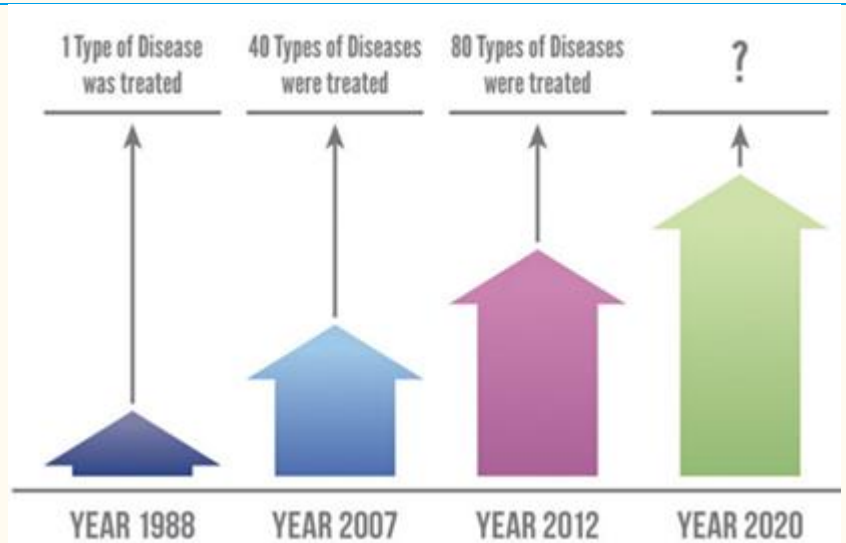
图表 28: 肿瘤干细胞的遗传



来源: Sinceopen, 国金证券研究所

- ◇ 量的价值：随着华大基因上市，基因库大数据比对的价值也会越来越被资本市场所关注与认识。由于美股身份，CO之前在中国只能开展存储业务，等彻底回顾A股后，作为世界第一大脐带血库，公司拥有的万份样本将可发挥远远大于目前存储业务的医药诊疗与开发研究的价值。以山东库为例，由于之前其外资股权占比24%，公司已有开展部分基因筛查业务，仅与少数机构合作就有数千万净利的收入，未来4库合并后的大样本数据库效益可见一斑。

图表 29: 近年来脐带血干细胞热度急升-源于其治愈效果显现



来源: 基因细胞网站, 国金证券研究所

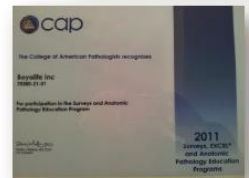
- ✚ **干细胞存储技术最强:** 新日恒力所持股的无锡博雅干细胞, 是目前国内唯一通过了 AABB 全认证、世界卫生组织 NRL、已经美国病理协会 CAP 标准的临床级干细胞库 (其他有两家是部分认证)。

图表 30: 博雅干细胞是唯一同时 AABB 认证/NRL/CAP 标准临床级干细胞库

——国内唯一通过国际AABB, 世界卫生组织NRL, 美国病理协会CAP标准的临床级干细胞库

- ISO9001质量体系认证
- 美国血库协会国际AABB标准认证
- 世界卫生组织NRL病毒检测认证
- 美国病理学会CAP能力认证

AABB Accredited
通过国际AABB组织认证
世界卫生组织NRL认证



来源: 公司官网, 国金证券研究所

- **远看制备/研发:** 在历时 1 年、对国内外产业链的草根调研过程中, 我们发现, 与标准化生产的化学药物有着很大的差别, 细胞制备过程 CMC 控制要复杂得多;
- ✚ **收储上,** 脐带血收储的每份血量以及每家库对于有效细胞数要求的细微差别, 有第一代、二代、三代质控差别迥异的液氮设备并存在遍布中国的大大小的脐血库中; 下图左边是全球唯一 FDA 批准的临床级细胞制剂存储系统 BioArchive (全球最好的肿瘤治疗中心 MD Anderson 是其忠实用户), 由美国纳斯达克上市公司

Cesca (代码 KOOL) 生产 (该公司已于 2016 年初由无锡博雅干细胞的母公司博雅控股集团所控股), 右边是目前国内干细胞存储产业链上各种类型的液氮罐;

图表 31: BioArchive, 全球唯一-BLA approved 自动化液氮



来源: 各公司官网, 国金证券研究所

✚ 制备上, 目前国内脐血库大多由技术人员手工分离脐带血干细胞再进行留样与存储; 而同样来自 Cesca 的下图 AXP 自动化分离系统, 则是全球 60% 以上主流干细胞库所采用的全自动脐带血干细胞分离设备; 这样不同设备与处理方法, 将拉开差距: 不同脐血库处理的效率、感染的风险以及未来使用的安全保障。

图表 32: AXP 自动分离系统



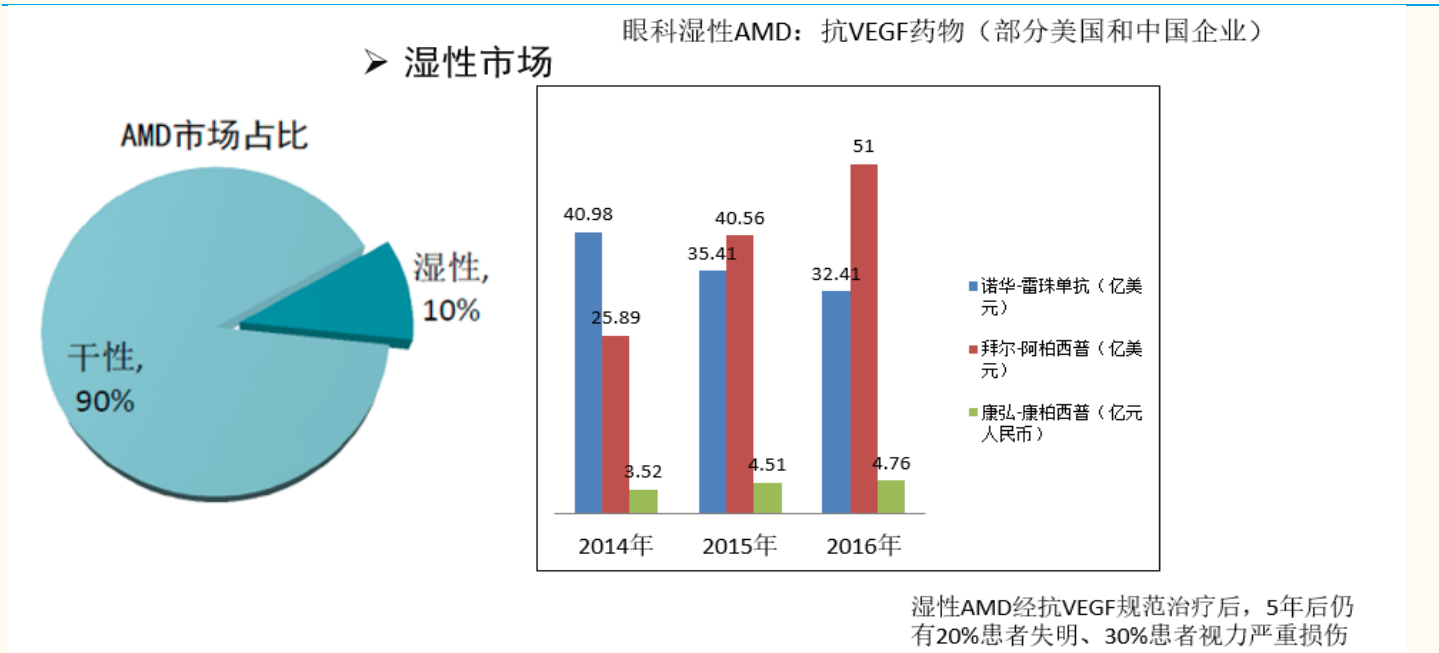
来源: 公司官网, 国金证券研究所

✚ 车间上, 国内很多 GMP 车间都是按照之前的成药、化药建造的, 在中国可能有上千家公司去培养细胞, 可是质量管理相对薄弱, 这是需要非常多的流程管理的, 国内这方面是相对比较弱的, 而且生产中并没有按照 (即使有的) SOP 去做。随着国家 2016 年

12月细胞制备行业规范的出台以及未来 CDC 对于干细胞药物监管的加强跟进，相信在临床制备这个质控门槛上，又将有一次大浪淘沙；这方面，我们相信在美股/A 股等已上市的公司，会有相对规范的基础，比如，早在 2014 年就登陆纳斯达克主板的西比曼 CBMG 公司在上海漕河泾开发区的 cGMP 车间及其在 2017 年底投入使用的张江 GMP 车间，就是严格按照 FDA 临床级细胞制的高标准设定的。

- **壁垒还看核心应用：**我们认为，短期由于当前政策的缘故，只有产业链上游的存储类业务是可以带来现金流与利润的，但随着行业快速发展成熟，国内众多而分散的存储企业必将归于集中度的快速提升，最后只有最早最大的龙头或者技术带来存储质量超越行业的个别企业可能胜出；而最后**能够有巨大业绩弹性与市场预期的**，应该还是拥有大量**有价值的专利集合、干细胞药物或疗法针对适应症的患者众多、且给药或疗法不存在较大风险与难度的**。
- ✚ 核心应用里面，我们认为第一重要的是适应症的潜在市场。比如，同样是获批上市的干细胞药物，韩国 KFDA 批准的干细胞药物 Cartistem，是由韩国上市公司 Medipost 研发的用于治疗退行性骨关节炎和软骨损伤的异体胚胎来源间充质干细胞药物，就在 2012 年上市至今实现了一定的规模效应与正收益，而美国 Osiris 公司研发的治疗儿童急性移植物抗宿主病(GVHD)的干细胞药物 Prochymal，即使先后获得了美国 FDA 和加拿大卫生部批准上市，仍然步履维艰，全球患急性移植物抗宿主病的儿童不过 3500~4000 人。
- ✚ 在走访干细胞产业链企业的过程中，我们发现很多进入临床研究的干细胞项目所面对的是老龄化所带来的一些病变，在中国这样一个占世界 1/4 人口与老龄化率逐年上升的国家，将拥有巨大的潜在市场，我们认为，这样的项目将是具备一定投资价值的。比如，利用异体胚胎来源干细胞治疗干性年龄相关性视网膜黄斑病变，这样的细胞治疗产品所面对的市场将是欧美 3 千万与中国 5 千万存量 AMD 患者的市场，而海外单一款治疗湿性 AMD 的药物都是数十亿美元的年销售额。

图表 33: 利用人胎儿来源视网膜色素上皮细胞治疗干性 AMD

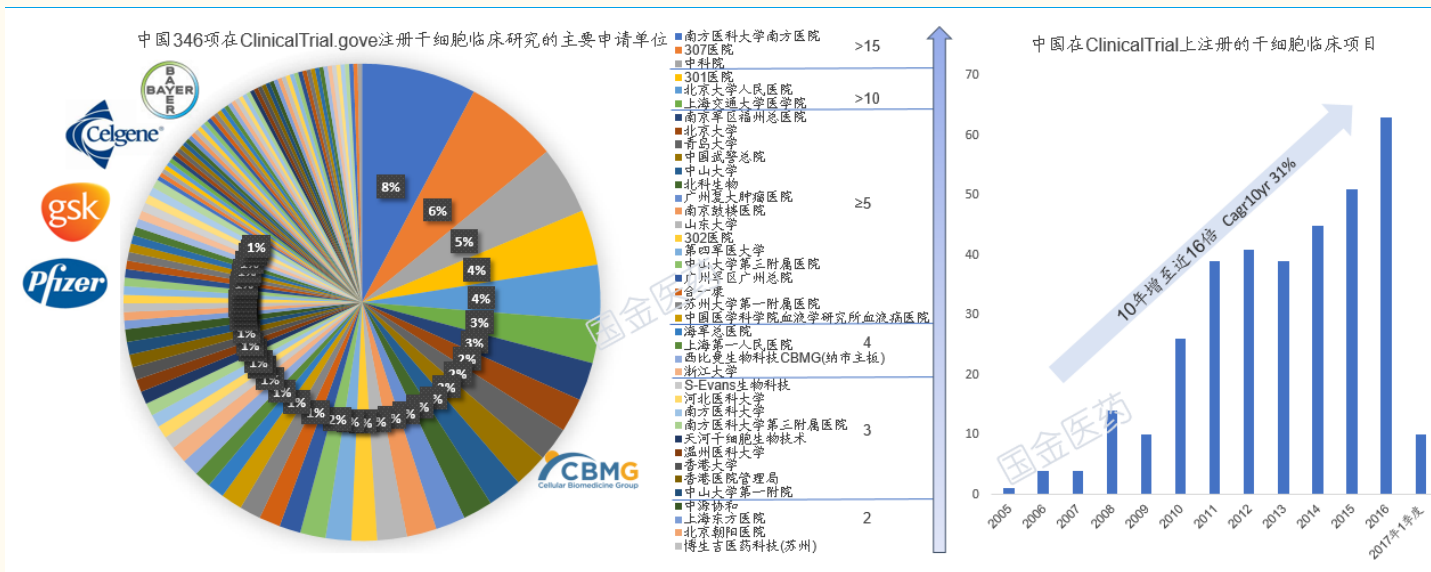


来源：各相关公司官网，国金证券研究所

技术：全球研发暗潮涌动，奇点突破在即

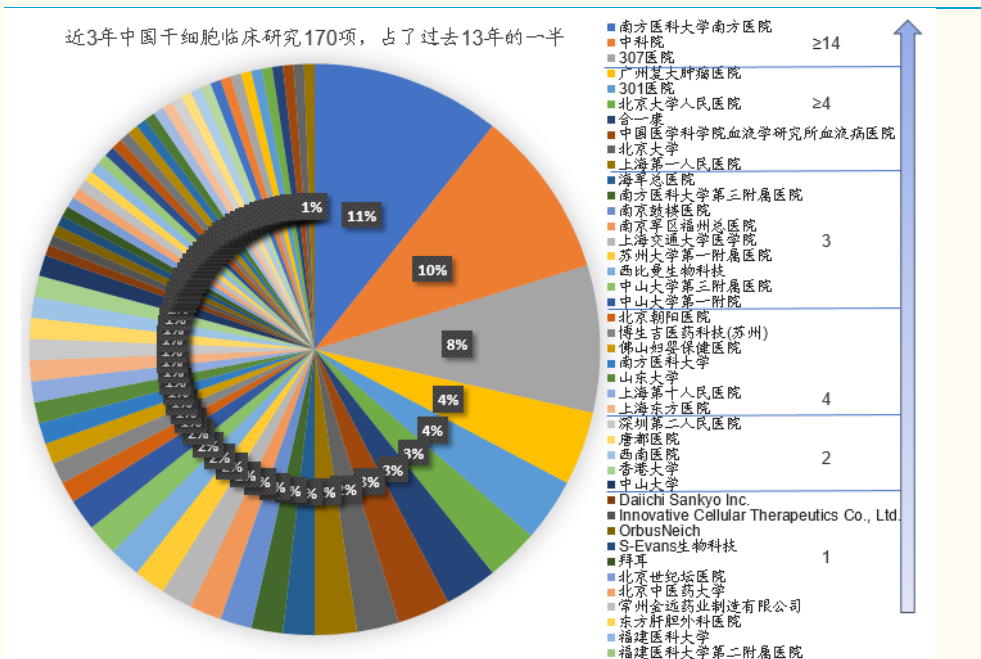
- **全球现状：**近年来干细胞治疗技术已经在心血管系统疾病、糖尿病、退行性疾病、自身免疫性疾病等重大疾病中取得了重大突破，全球已经有了 **10款** 获批上市的 干细胞药物/疗法，在 ClinicalTrial.gov 上注册的干细胞相关临床研究已达近 **6千** 项，其中中国大陆有 **346** 项，较多展开的城市为广州、北京、上海；中国在过去 **3年** 新增的临床研究数占了过去 **13年** 总数的一半。
- **中国现状：**注册干细胞临床研究的数目在过去 **10年** 间升到近 **16倍**，南方医院、307 医院、中科院、301 医院等名列前茅；而随着干细胞技术的飞速进展，我们在中国境内展开试验的申请人中也看到了世界药企巨头的身影，其中有拜耳、新基、葛兰素史克、辉瑞等各有一项在 册，纳斯达克上市的中国本土细胞治疗企业西比曼有 **4** 项临床展开。

图表 34：中国注册干细胞临床研究 10 年升至近 16 倍



来源：ClinicalTrial.gov，国金证券研究所注：截至 2017 年 3 月 20 日数据

图表 35：中国干细胞临床研究 3 年增量占 13 年一半

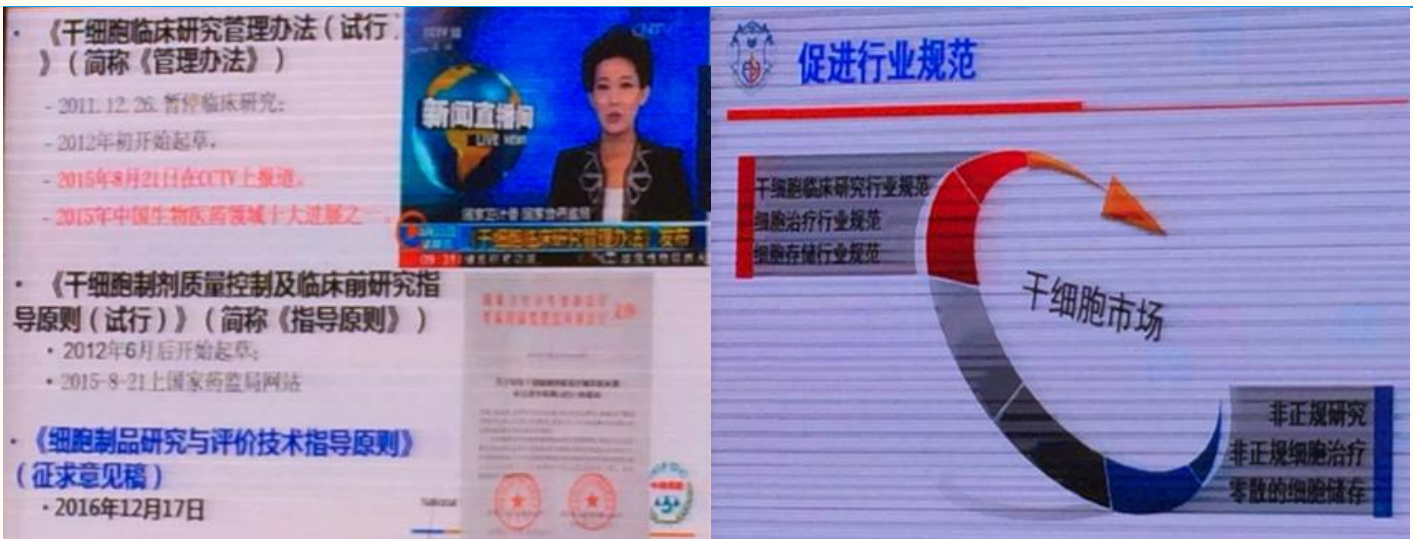


来源：ClinicalTrial.gov，国金证券研究所注：截至 2017 年 3 月 20 日数据

监管：各国政策柳暗花明，去芜存菁助推快进

- **政策转暖：**美国 2009 年奥巴马解除干细胞禁令、2016 年 NIH 宣布将对“人兽嵌合体”研究解禁，而中国随着卫计委通过备案的干细胞临床研究机构 30 家、军队机构 12 家名单出炉、干细胞与免疫细胞行业自律规范分别出台、以及第一个干细胞药物通过药监申报，都标志着行业在经历重洗牌后或将迎来新一轮爆发成；**政策热风频出：**近期比较重要的是 2016 年 11 月 7 日，工信部、发改委、科技部、商务部、卫计委、食药监总局六部门联合发布的《医药工业发展规划指南》；名曲支持肿瘤免疫治疗、干细胞治疗等新兴医学技术发展，完善行业准入政策，加强临床应用管理，促进各项技术适应临床需求，紧跟国际发展步伐；要求推荐重点领域发展：包括干细胞和免疫细胞等细胞治疗产品，包含 CART-T 等细胞治疗产品，并大力发展制备治疗产品制备技术。
- ✚ 《干细胞临床研究管理办法》与各行业《规范》出台，实施有据可循：而近期在上海市东方医院召开的上海干细胞产业联盟第三次大会上也明确了行业协会与监管共同促进产业规范化的方向，通过《干细胞临床研究行业规范》、《细胞治疗行业规范》、《细胞存储行业规范》的制定与实施，来推动不成熟不规范的非正规研究、非正规细胞治疗、零散的细胞存储走向正规合法。

图表 36：《管理办法》《规范》等密集出台-推动产业市场正规化发展



来源：中国食品药品检定研究所，上海干细胞产业联盟第三次会议，国金证券研究所

- **政府投入：**所有的产业，都将在需求与政策双外力推动下获得进步；以美国的干细胞产业为例，其产业的很多创新获得都是围绕以美国哈佛大学为代表的高水平研发机构进行布局，在加州发展为最成功的干细胞产业集群；而中国也正在以北京、上海、广州、成都、武汉等高水平科研机构聚集地展开集中布局，国家十三五期间，干细胞及其转换研究投入 27 亿人民币。

图表 37: 2016 年中国 26 个干细胞国家重点研发拟立项分布



来源: 国家科技部网站, 国金证券研究所整理

图表 38: 国家允许展开干细胞临床研究的 30 家地方医院与 12 家军队医院

序号	机构名称	地区	序号	机构名称	地区	12家军队医院
1	中国医学科学院北京协和医院	北京市	16	上海交通大学医学院附属仁济医院	上海市	
2	中日友好医院	北京市	17	南京大学医学院附属鼓楼医院	江苏省	解放军总医院
3	中国医学科学院阜外心血管医院	北京市	18	南通大学附属医院	江苏省	陆军总医院
4	北京大学人民医院	北京市	19	浙江大学医学院附属第二医院	浙江省	海军总医院
5	北京大学第三医院	北京市	20	南昌大学第一附属医院	江西省	空军总医院
6	北京大学口腔医院	北京市	21	聊城市人民医院	山东省	第二军医大学第一附属医院
7	中国医学科学院血液病医院	天津市	22	郑州大学第一附属医院	河南省	第三军医大学第一附属医院
8	天津医科大学总医院	天津市	23	武汉大学人民医院	湖北省	第四军医大学第一附属医院
9	天津市环湖医院	天津市	24	中南大学湘雅医院	湖南省	原南京军区福州总医院
10	河北医科大学附属第一医院	河北省	25	中山大学附属第三医院	广东省	原广州军区广州总医院
11	大连医科大学附属第一医院	辽宁省	26	中山大学中山眼科中心	广东省	原沈阳军区总医院
12	吉林大学中日联谊医院	吉林省	27	广东省中医院	广东省	军事医学科学院附属医院
13	复旦大学附属华山医院	上海市	28	四川大学华西医院	四川省	解放军第302医院
14	上海市东方医院	上海市	29	贵州医科大学附属医院	贵州省	
15	上海交通大学医学院附属第九人民医院	上海市	30	遵义医学院附属医院	贵州省	

来源: 卫计委网站, 国金证券研究所

- **去芜存菁:** 颠覆性突破疗效的干细胞行业, 早期必然存在不规范及其他重大风险, 所以, 更需要监管推进, 构建合法合规业内企业的快速发展轨道。
 - 比如, 由于不合规的操作, 同一期业内权威新英格兰医学杂志 (NEJM) 同类干细胞治疗 AMD, 就出现了迥异的结果: 被治愈者 vs 失

明者；只有加大监管出清行业内鱼目混珠的企业或试验机构，才能给患者更多尝试治愈的生机。

- 而与免疫疗法类似，不论免疫检测点抑制剂疗法还是免疫过继细胞疗法，都会有病患在临床试验中发生不良事件，由于强大再生能力而带来修复希望的干细胞治疗也有悲喜两重天的临床试验结果；就在 2017 年 3 月 17 日的权威医学杂志《新英格兰医学杂志》NEJM 上，就同时发表了两篇结果迥异的干细胞治疗 AMD 年龄相关视网膜黄斑病变的临床试验的报道。
 - 日本 RIKEN 发育生物学中心，高桥雅代博士领导的团队，使用患者自身皮肤细胞培育获得诱导多能干细胞分化出 RPE 细胞阻止了患者黄斑病变发展（2 年随访，2014 年 9 月实施手术，2016 年 12 月随访结果依然稳定）；
 - 美国迈阿密大学 Bascom Palmer 眼科研究所的 Thomas Albin 博士从患者自身提取脂肪来源干细胞与富含血小板的血浆混合、用酶处理后注入玻璃体进行 AMD 治疗的手术，却获得了可怕的结果（随访 1 年之内）：1 名患者失明、2 名患者视力严重受损。（下图右下方小图可以看到视网膜出血）

图表 39: 水能载舟亦能覆舟-不同干细胞治疗 AMD 结果迥异

2017年3月17日《新英格兰医学杂志》同时发表两篇细胞治疗黄斑病变的文章。



美国 US Stem Cell 公司 NCT02024269 使用患者自身脂肪来源干细胞与自身血浆混合，酶处理后注射一名患者失明（1 年随访）



日本 RIKEN 发育生物学中心使用患者自身皮肤细胞获得诱导多能干细胞分化出 RPE 细胞阻止了患者黄斑病变发展（2 年随访）

来源：NEJM，国金证券研究所

· 给生命试用权，“Right-To-Try”法案

- 既然不论是免疫疗法还是干细胞治疗，都是处于早期探索阶段，有病人有收获也有病人遭遇灾难，就像菜刀可以用来切菜剁肉也可能砍伤手指，那么是试还是不试呢？
- 2017 年 2 月 1 日美国新任总统特朗普在会药企巨头时，国会共和党提出的“试用权（right-to-try）”法案，许多华盛顿的专家认为特朗普政府下的 FDA 可以实施这样的提案，“试用法”的倡导者认为可以给予末期病人更大的自由度来尝试只经过基本安全测试的实验性治疗；
- 我们认为，正如每一个医学生必须背诵的希波克拉底誓言中所提到的，要把病人的多方面利益作为医生专业伦理的第一原则；在无药可救的状态下尝试新的求生方式，是病人的选择的权利，但应该基于一定的安全适应与足够审慎；所以，既要给新的细胞疗法以科学谨慎尝试的机会，又要为行业加上与时俱进的监管与法律护航。

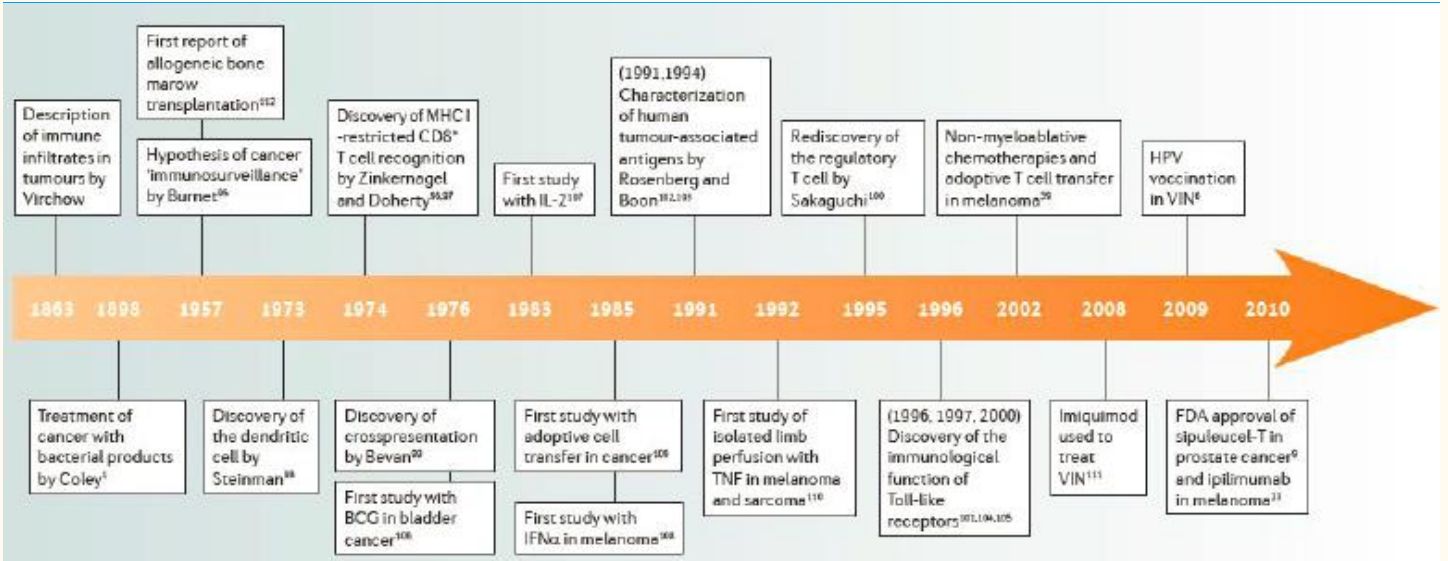
免疫疗法，攻克肿瘤的曙光

概述：卡特与艾米丽，21 世纪治愈肿瘤的希望

- 肿瘤免疫疗法，血液肿瘤（艾米丽-白血病）与实体瘤（卡特-黑色素瘤）皆或捷报。如报告开头所述，肿瘤免疫疗法，是人类面对各类恶性肿瘤的进展，继药物、手术、放疗之后，从人类自身免疫系统的内环境、信号通

路及其调节、各免疫细胞的分化、成熟以及协同作用的角度来找到攻克肿瘤的路，已成为本世纪生物医药领域的前沿热点；

图表 40: 肿瘤免疫疗法发展历史



来源：2014 年细胞治疗会议，国金证券研究所

- 目前主要两种手段，一种是**免疫检测点抑制剂单抗药物**，解除免疫抑制、激活免疫应答（例如 PD-1 抗体药物）；另一种是**过继细胞疗法**，通过提取患者免疫细胞、体外扩增（增大量）并进行重编程处理（增强其靶向性）再回输体内以提高肿瘤细胞的免疫原性和对效应细胞杀伤的敏感性，激发和增强机体抗肿瘤免疫应答。
- 过继细胞疗法与免疫检测点抑制剂抗体药物相比，不会产生耐药性，可调动免疫体系更好靶向追踪杀灭实体瘤；后者因为开发更早相对更成熟，已经有单抗药物上市，而过继细胞疗法正在等待第一款获批上市中。联合疗法将是未来的方向。
- 早在 2013 年度的《科学》杂志评选中，其年度 10 大科学突破排行榜中，癌症免疫疗法排名第一；据**彭博**预计，2018 年肿瘤药前二十药物中有 3 个免疫疗法药物，**2023 年销售额将超过 350 亿美元**。
- **2015 年**，全球迎来了人类免疫疗法里程碑式的胜利；先是美国总统奥巴马在年初发表国情咨文报告中，首次提到了免疫细胞疗法 **CAR-T** 技术给罹患 **ALL 急性淋巴白血病的艾米丽·怀特海德** 新生（此项试验正是近日诺华申请上市疗法 CTL019 的 I 期试验，2012 年被诺华从宾夕法尼亚大学购得，诺华是根据 II 期的良好数据而申报 BLA 的）；同年 12 月，默沙东公司的 **PD-1 抗体药物 Keytruda** 成功治愈了 91 岁美国前总统卡特的**黑色素瘤**的消息又得以公布；至此，全球肿瘤免疫疗法的研究热情再度升温，**2016 年 12 月 Kite** 宣布其针对 CD19 靶点的第三代 CART 疗法 KTE-C19 进行滚动新药申请，全球第一款 CART 药物 Axi-cel(商品名)的上市成为业界翘首以盼。

图表 41: 奥巴马的客人-CART 治愈的 ALL 患者-艾米丽



来源: 搜狐网, 国金证券研究所

- 近年来行业合作开发的频发与新创企业的上市, 都佐证着这个新兴的细分生物技术领域正在风起云涌。

图表 42: 近年来频发发生细胞治疗领域的合作开发与新贵上市

研究中心/公司	日期	合作方	条款
宾夕法尼亚大学	2012年8月	诺华 Novartis	未披露
新基 Celgene	2013年3月	Bluebird Bio, Baylor College of Medicine	预付款+ 每款产品2.25亿美元权利金+里程碑付款
Collectis	2014年6月	辉瑞Pfizer	8000万美元预付款 +每款产品1.85亿美金+专利费
Collectis	2015年1月	俄亥俄州立大学	未披露
Kite Pharma	2015年1月	安进 Amgen	6000万美元预付款 +每款产品5.25亿美金里程碑付款+专利授权费用
Md Anderson 癌症中心	2015年1月	Ziopharm, Intrexon	1亿美元股权+3年每年1500-2000万美元

公司	IPO 市值
Kite Pharma	2014年6月 \$134.1 million
Bellicum	2014年12月 \$160 million
Juno	2014年12月 \$264.6 million
Collectis	2015年3月 \$228 million

来源: The CART Cell Race, The Scientist, 国金证券研究所

- 中国国家癌症中心最新发布的 2017 中国城市癌症数据最新报告, 汇总了全国 347 家癌症登记点的数据: (1) 我国每天约有 1 万人确诊癌症, 相当于平均每 7 分钟就有一个人得癌症; (2) 到 85 岁, 一个人患癌累积风险为 36%, 换言之, 随着中国经济水平提高, 平均寿命越增长肿瘤治疗需求越大; (3) 尽管男女高发的癌有不同之处, 肺癌、乳腺癌、肠胃道消化系统

癌症发病率都居高不下。面对这些手术、化药无法治愈的肿瘤、难疾，而细胞治疗正在从血液肿瘤入手，向着攻克实体瘤的方向前进。

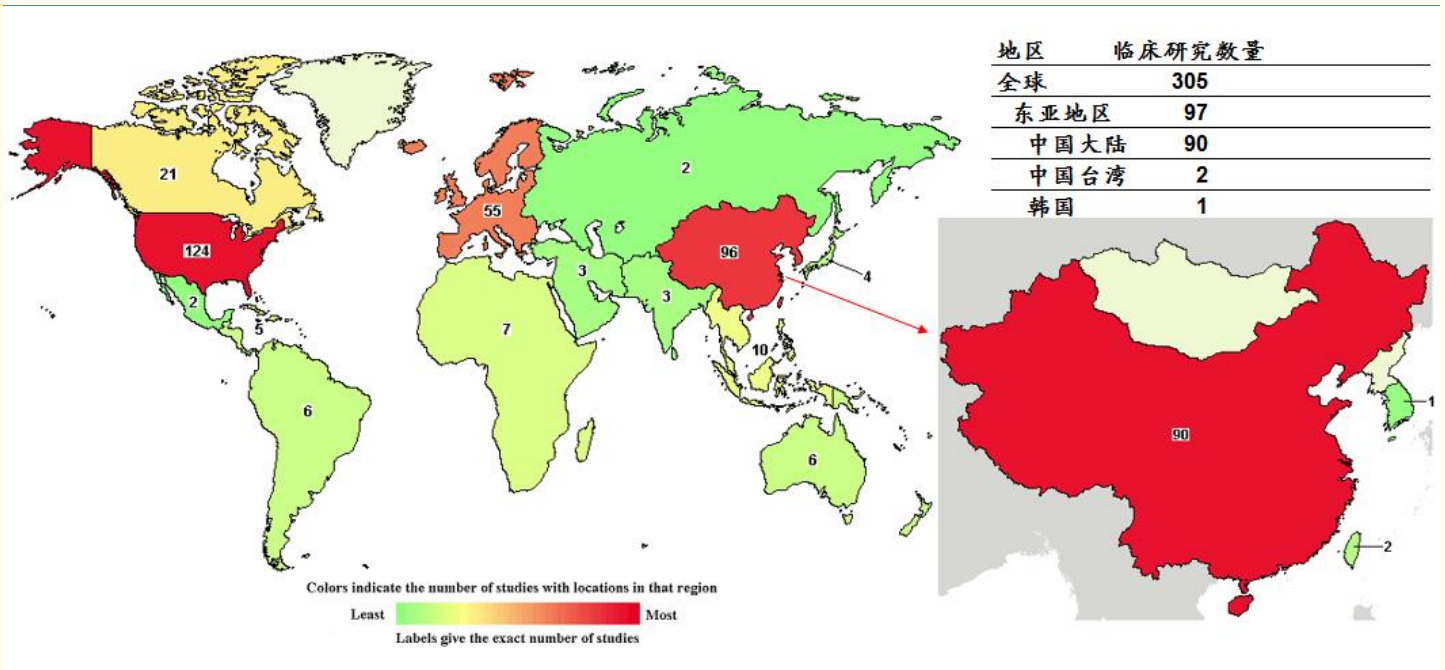
图表 43: 中国肿瘤免疫治疗市场: 每天万人确诊癌症



来源: 国家癌症中心, 国金证券研究所

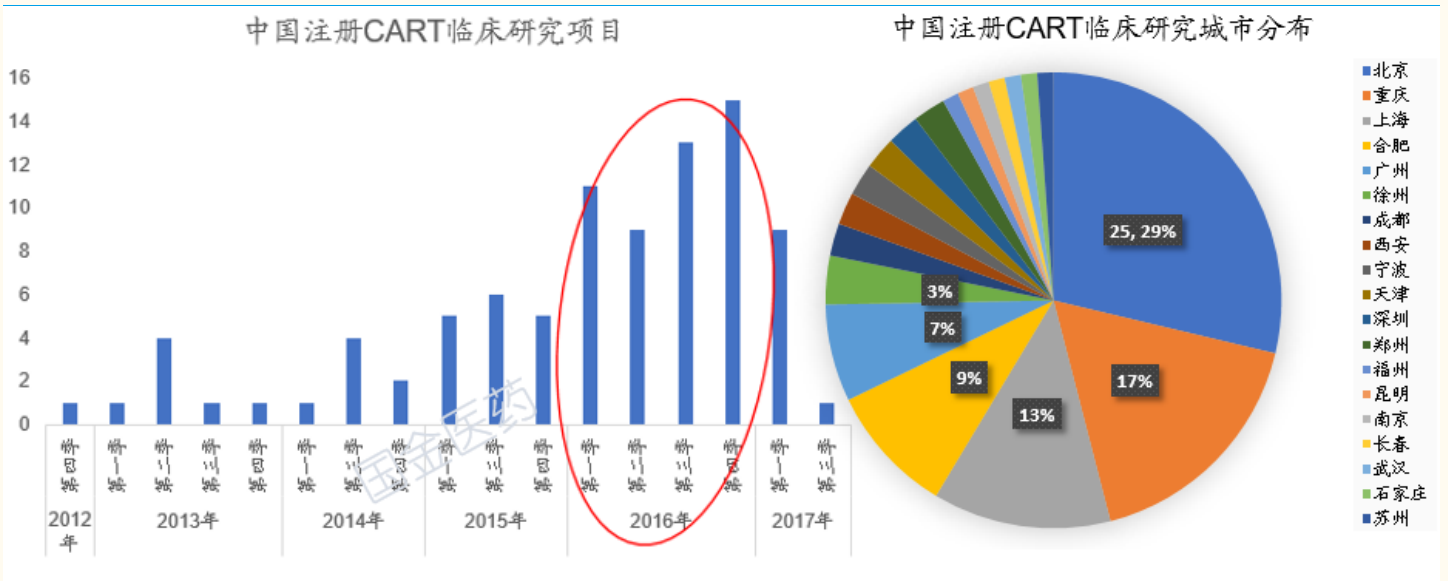
- 中国在全球注册的 305 项 CART 研究中, 占据了近 3 成, 多达 90 项临床研究在北京、重庆、上海、合肥、广州 (根据我们截至 2017 年 3 月 20 日的最新统计项目数进行的排名) 重点展开, 2016 年项目数骤升。

图表 44: 全球 CART 临床试验/研究地图



来源: ClinicalTrials.gov, 国金证券研究所注: 截至 2017 年 3 月 20 日数据

图表 45: 中国 CART 临床 Top5 城市: 北京/重庆/上海/合肥/广州



来源: ClinicalTrial.gov, 国金证券研究所 注: 截至 2017 年 3 月 20 日数据

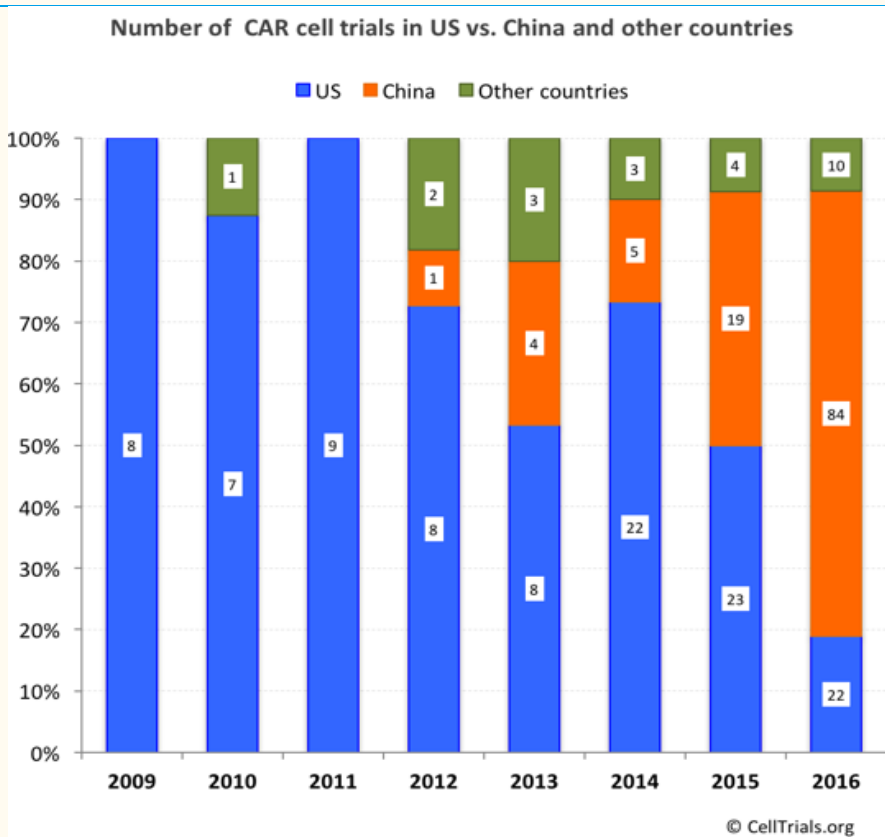
产业链: 不看存储, 关注首家 CART 落谁家, 紧盯临床数据

- 所有细胞制备相关的产业链都类似于前文所述的干细胞产业链 (图 32), 主要是上游的获取细胞/分离制备, 中游的研发制药、以及下游在医院的临床应用 (而普通中药、化药的应用, 对于医院机构的实施没有细胞产品的依赖度这么强);
- **CAR-T 的核心** 在于采用了是否最新 (第几代, 就像手机是 2G、3G 还是 4G) 表面嵌合抗原的处理方法 (好比给重编程的 T 细胞装备了第几代的雷达系统与导弹配置)、针对的靶点及联合区域是否被全球探索所公认的更高成功概率 (干细胞研究中所要考虑的适应症受众群市场大小的问题, 这里可以忽略, 因为利用调动全身免疫系统而对恶性肿瘤发起更有效进攻的 CART 技术, 其针对的恶性肿瘤总是有动辄数十亿美金的巨大潜在市场)。
- 核心技术如何判断? 看嵌合抗原技术、热门靶点以及最新临床数据的应答率、有效改善、总生存期、不良事件等。而所有上市公司任何一期的最新临床数据 (获批上市更是不言而喻将使股价骤升) 都将成为其市值的强力催化剂, 我们认为, 根据前期数据的蛛丝马迹以及公司团队以及研发平台与经验等, 是有可能合理推断出大概率胜出的标的的。
- 而随着产业发展成熟, 当第一第二个 CART 药物/疗法获批上市, 我们会将关注转移到中游制备环节可能从行业成长中获利的公司, 因为那时, 非常高标准产业化细胞制备公司将成为稀缺而会获得溢价收益。目前, 还没有到达这个阶段。

技术: 针对靶点与通路, 肿瘤免疫疗法日益成熟

- **中国体量上升, 技术日益成熟。** 在全球免疫疗法热度正在持续升温中, 中国在近 5 年出现了加速追赶的态势; 2012 年中国在 ClinicalTrial.gov 上注册的临床研究仅 1 例, 截至 2017 年 3 月就已达 90 例, 近乎全球 1/3 了。

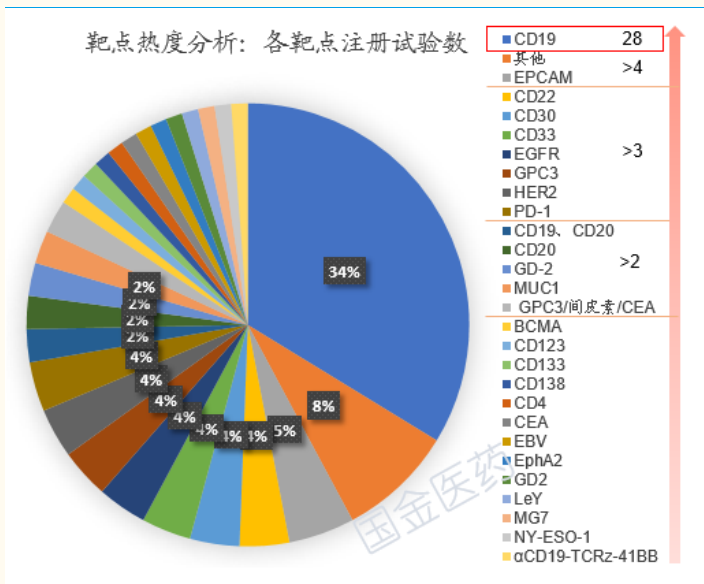
图表 46: 自 2012 年第一例注册以来, 中国 CART 临床数量猛增



来源: CellTrials.org, 国金证券研究所

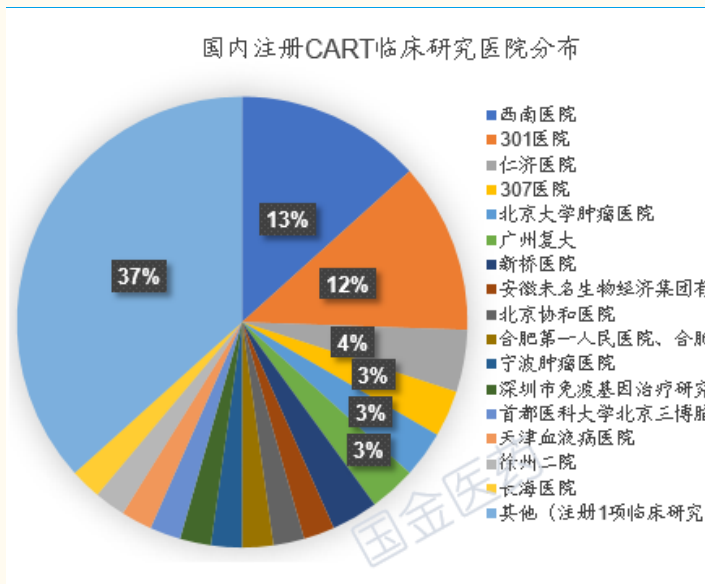
- 我们梳理了全部 90 项国内在 ClinicalTrial.gov 注册的 CAR-T 临床项目后发现, 在 20~30 个热门靶点中, 中国研究最多的也是 CD19 (与 Kite 目前申请上市产品靶点相同); 而国内展开 CART 临床最多的医院主要有重庆西南医院、北京 301 医院、上海仁济医院、北京 307 医院、北大肿瘤医院等。

图表 47: 中国 90 项 CART 研究最热靶点是 CD19



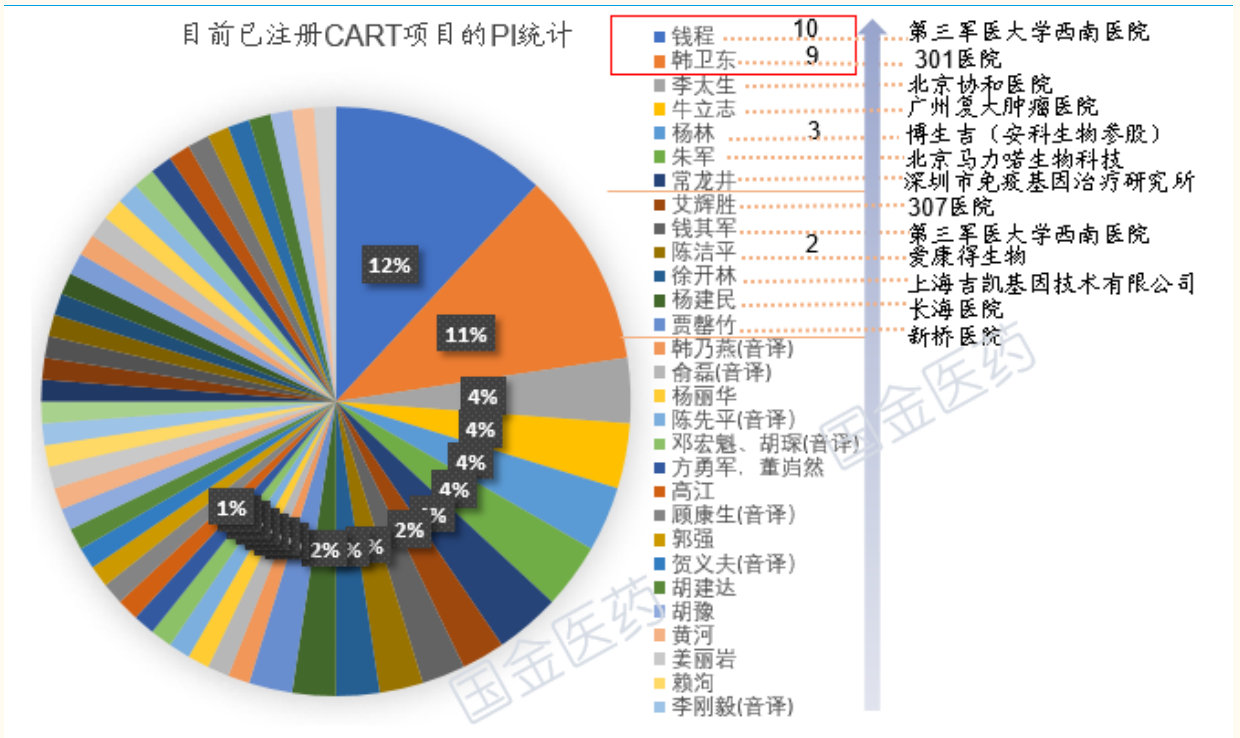
来源: ClinicalTrail.gov, 国金证券研究所整理 注: 截至 2017 年 3 月 20 日数据

图表 48: 中国 CART 临床研究医院 Top3-西南/301/仁济



来源: ClinicalTrail.gov, 国金证券研究所整理 注: 截至 2017 年 3 月 20 日数据

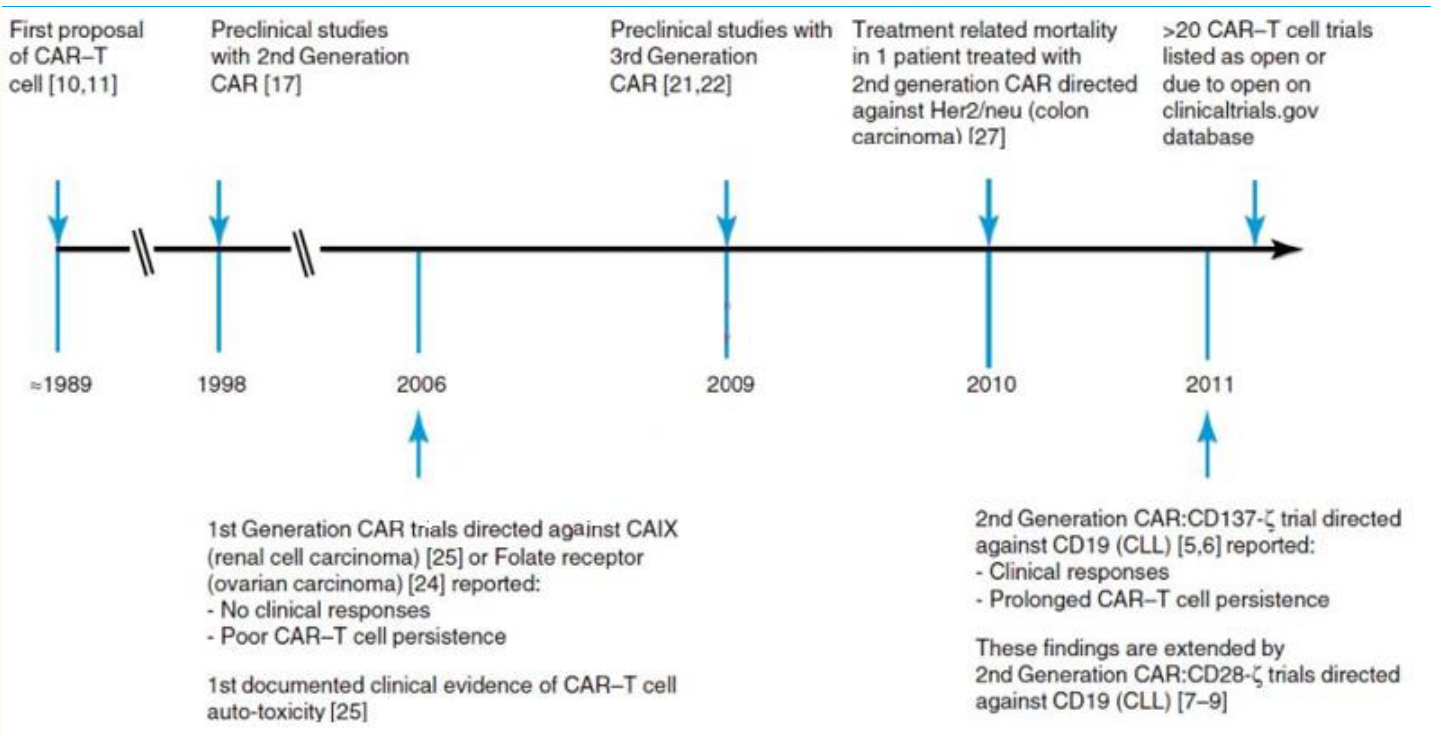
图表 49: 中国 CART 临床研究主要项目负责人及其机构



来源: ClinicalTrial.gov, 国金证券研究所整理绘制 注: 截至2017年3月20日数据

- **Kite 制药与诺华的 CAR-T 有望 2017 年首个上市**, 有望率先使得部分适合此类疗法的患者获得新生的希望。从技术上来讲, 虽然免疫疗法为人类攻克恶性肿瘤提供了普通化药、手术/放疗等之外的新的尝试机会, 可是, 这也不是万能的, CART 疗法也只是对这些特异靶点有应答的患者中, 在有效性与安全性之间寻找治疗的手段。

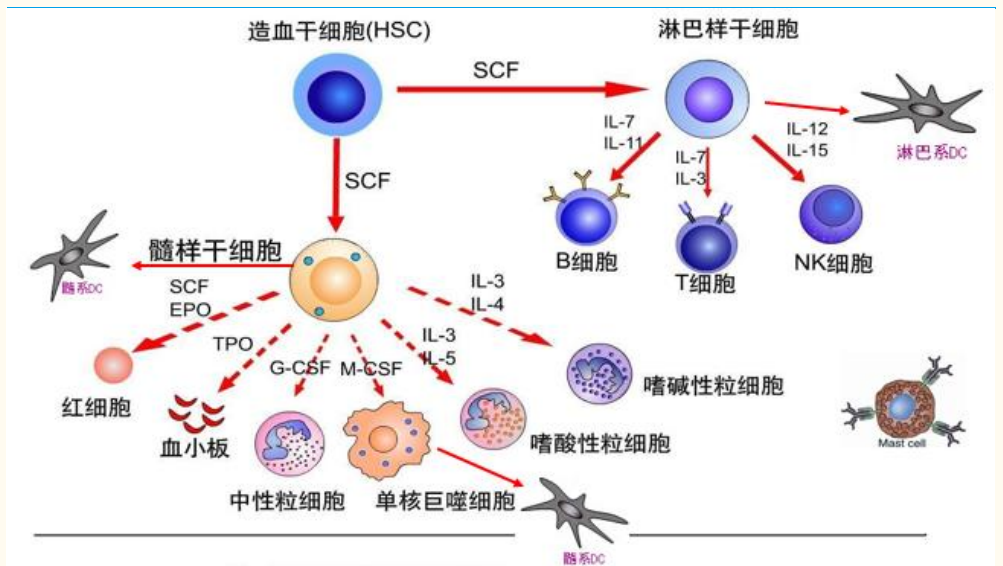
图表 50: 早期的 CAR-T 发展历史



来源: Trends in Molecular Medicine July 2012,Vol.18,No.7, 国金证券研究所

- CAR-T, 全称是 Chimeric Antigen Receptor T-Cell 嵌合抗原受体 T 细胞, 就是经过了基因改造的 T 细胞; 改造后回输体内, 就会激活免疫应答, 增强人体杀灭恶性肿瘤的能力。
- ✚ 简单来讲, 因为人体免疫系统分为先天固有、后天获得两大类, 这些免疫细胞成熟、分化、增殖是依赖对于入侵者发出的信号与内环境各种因子的改变才发生的; 如果恶性肿瘤细胞原本会在细胞表面表达一些显著标记被 T 细胞识别而对之进攻, 就不会发生肿瘤免疫逃逸而使癌细胞转移扩增了。

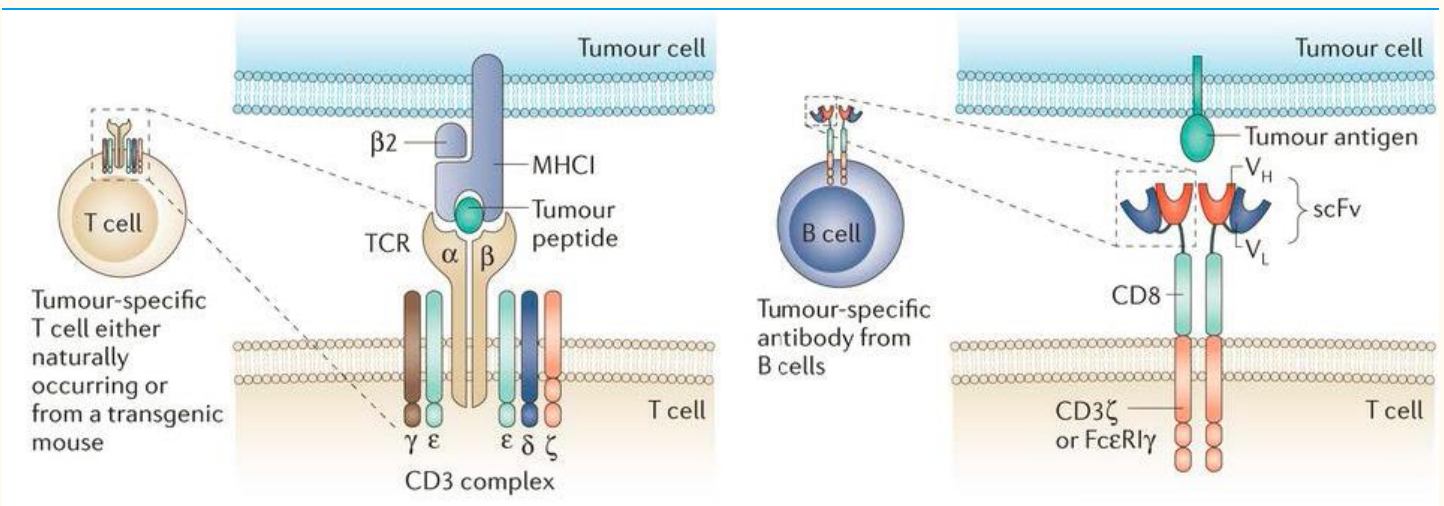
图表 51: 人类两大类免疫细胞



来源: 国金证券研究所

- ✚ T 细胞和 B 细胞表面不同抗体及抗原受体等分子结构如下:

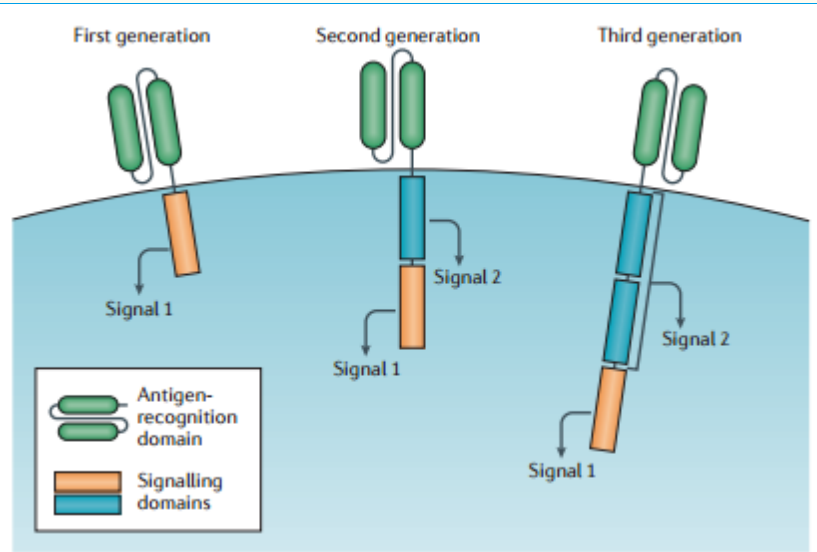
图表 52: T 细胞与 B 细胞表面抗体结构



来源: Kershaw, Nat Rev Cancer, Celgene, 国金证券研究所

- ✚ 而对于 T 细胞的改造, 主要是基于免疫球蛋白的 Y 型结构、通过加装不同的抗原识别功能来实现; 如下图简示, 这就产生了第一、第二、第三代 CAR-T。

图表 53: 三代 CAR-T



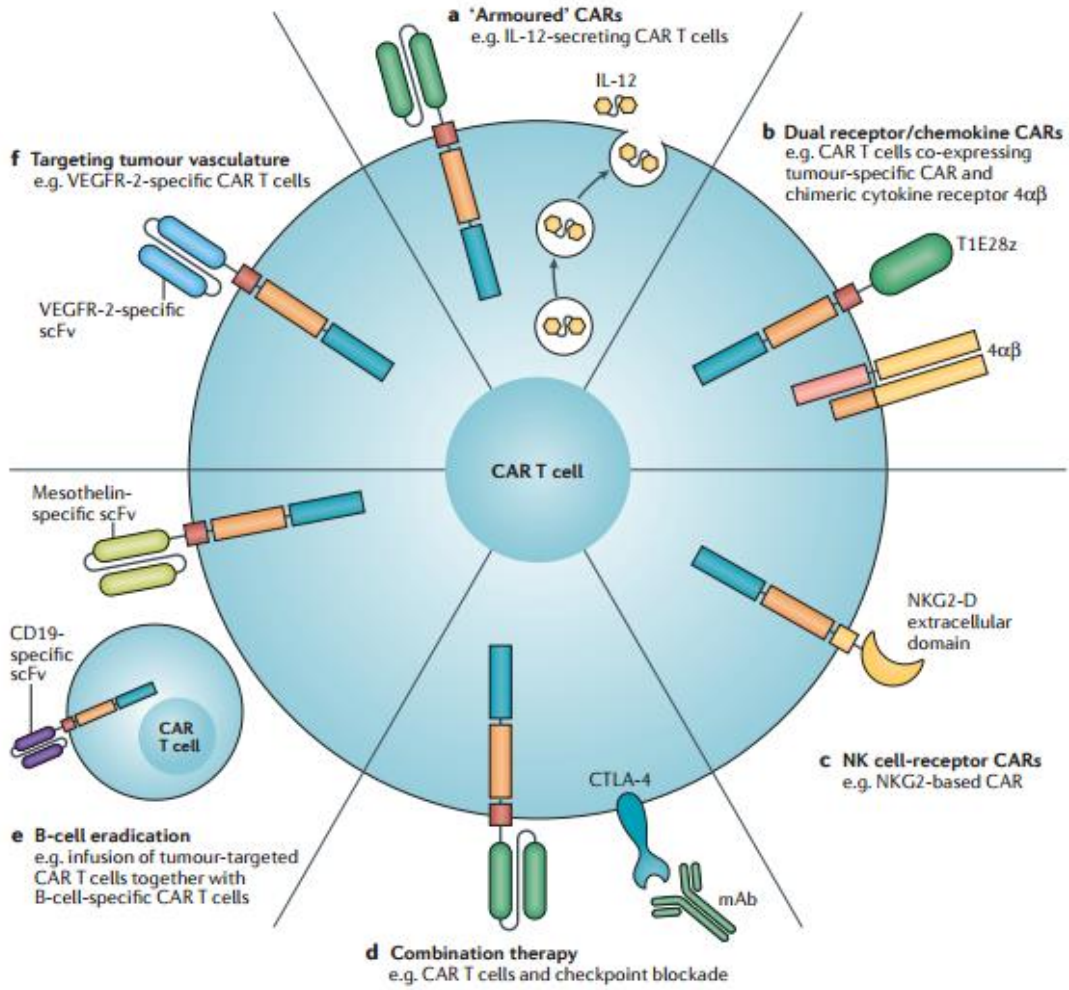
来源: Nature Reviews Clinical Oncology, 国金证券研究所

图表 54: 目前对 CAR 的各种改进

再修饰CAR	即将CAR-T细胞进一步修饰, 使其能够分泌促炎细胞因子, 从而在抑制性的肿瘤微环境中保护CAR-T细胞; 其中分泌IL-12的改装CARs在临床上取得了显著成果
双重受体CAR	为了改善CAR-T的持久性, 伦敦国王学院的科学家们使工程T细胞表达了两个人工受体, 一个用于TAA识别, 另一个为T细胞提供细胞因子介导的生长刺激
NK受体CAR	自然杀伤细胞表达的受体与肿瘤细胞和非恶性细胞的不同, 这些受体 (如NKG2-D) 也可用作CARs上的抗原识别域, 从而改善T细胞的肿瘤识别能力
联合检测点阻断	CAR-T细胞受制于肿瘤微环境中抑制性的免疫检查点信号, 如PD-1配体或CTLA-4配体。这些抑制性受体-配体的相互作用可以通过单克隆抗体阻断, 从而解除对T细胞的抑制
持久性改善的CAR	由于机体对CAR衍生的外源多肽的免疫识别, 以及随后产生的对工程T细胞的破坏, 会导致CART疗效持久性降低, 人们正在尝试对抗这种免疫介导的破坏, 其中一种途径是耗尽B细胞。
靶向肿瘤血管生长的CAR	CAR-T细胞靶向肿瘤血管的这一方法正被研究用于治疗黑色素瘤和肾癌。肿瘤微环境中血管生成生长因子 (如VEGF) 的存在以及肿瘤细胞中它们受体的过表达与不良的预后和转移相关

来源: 国金证券研究所整理

图表 55: 改善 CAR-T 的方法 - 改装后分泌 IL-12、双重受体、加载 NK 细胞受体、联合检测点阻断等



来源: Nature Reviews Clinical Oncology, 国金证券研究所

而目前全球展开的利用 CAR-T 技术的研究,除了在 T 细胞 Y 型链结构上加装更多类似雷达识别系统或者导弹进攻靶向能力的结构,也通过比如结合其他细胞、因子等来改善 CART 功效。

图表 56: 全球主要 CART 临床进展

研究项目编号/临床期数	产品名	研发公司	研究针对的适应症	临床研究编号	CR Rate	Safety CRS= Cytokine release syndrome
2639/Phase 1/2 [Turtle, ASH 2015, Abstract 184, Abstract 3773]	JCAR014	JUNO	R/R CD19+ adult ALL, NHL, CLL	FHCRC [NCT01865617]	CR: 27/29 (93%) in ALL ORR: 7/11 (64%) in NHL; 8/9 (89%) in CLL	sCRS: 7/30 (23%) in ALL; 4/32 (13% in NHL; 1/9 (11%) in CLL Grade ≥ 3 Neurotoxicity: 15/30 (50%) in ALL; 9/32 (28%) in NHL; 3/9 (33%) in CLL
09-114/Phase 1 [Park, ASH 2015, Abstract 682]	JCAR015	JUNO	R/R or MRD+ CD19+ adult B-cell ALL	MSKCC [NCT01044069]	CR: 37/45 (82%)	sCRS: 11/46 (24%) Grade ≥ 3 Neurotoxicity: 13/46 (28%)
13-052/Phase 1 [Curran, ASH 2015, Abstract 2533]	JCAR015	JUNO	R/R or MRD+ CD19+ pediatric/young adult B-cell ALL	MSKCC [NCT01860937]	CR: 7/11 (64%)	sCRS: 2/7 (29%)
PLAT-02/Phase 1 [Jensen, CIPO 2015]	JCAR017	JUNO	R/R CD19+ pediatric/young adult B-cell ALL	SCRI [NCT02028455]	MRD-negative CR: 29/32 (91%)	sCRS: 6/22 (27%) Grade ≥ 3 Neurotoxicity: 4/22 (18%)
10-007706/Phase 1 [Grupp, ASH 2015, Abstract 681]	CTL019	Novartis	R/R CD19+ pediatric/ young adult B-cell ALL	U Penn [NCT01626495]	CR: 55/59 (93%)	Any Grade CRS: 52/59 (88%)
120112/Phase 1 [Lee, ASH 2015, Abstract 684]	KTE-C19	Kite	R/R CD19+ B-cell ALL	NCI [NCT01593696]	CR: 27/46 (59%) in ALL	sCRS: 7/46 (15%) Grade ≥ 3 Neurotoxicity: n=3 patients

来源: Celgene, 国金证券研究所

当前主要全球主要 CAR-T 试验采用的载体、选择细胞群、共刺激区域等大致情况如下（为了降低风险也有采用电转，但细胞产出率会大大降低）：

图表 57：全球展开的 CART 试验多采用的载体/结合区域等

主要公司	JUNO	JUNO	JUNO	Novartis	KITE
试验	JUNO JCAR014	JUNO JCAR015	JUNO JCAR017	Novartis CTL019	Kite KTE-C19
共刺激区	4-1BB	CD28	4-1BB	4-1BB	CD28
结合区域	FMC63 (murine)	SJ25C1 (murine)	FMC63 (murine)	FMC63 (murine)	FMC63 (murine)
起始细胞群	CD4 + CD8 _{cm}	CD4 + CD8 co-culture	CD4 + CD8	外周血单核细胞	外周血单核细胞
消融技术	EGFRt	None	EGFRt	None	None
载体	慢病毒	逆转录病毒	慢病毒	慢病毒	逆转录病毒

来源：Celgene, 国金证券研究所

■ 而 2016 年 5 月，中国的细胞治疗行业，则遇到了触发行业冰点的“魏则西事件”：

- 据知乎记载，年轻大学生魏则西在 2014 年发行罹患恶性滑膜瘤，在接受过手术、放疗、化疗后，患者在通过百度搜索找到武警某院接受 DC-CIK 免疫疗法后病逝；
- 院方曾给出“有效率高达 80-90%”、“能多活 20 年”、乃至最后时刻院方仍给出“只要接着做治疗，能够三次就可以长时间控制病情”的承诺；
- 2016 年 4 月 12 日患者去世，其父亲在网络发布此事引发公愤；
- 2016 年 5 月 4 日，国家卫计委医政医管局就规范医疗机构科室管理及医疗技术临床应用管理召开视频会议；卫计委医政医管局有关人士、各省、市、县三级卫计委医政医管处负责人和二级以上医院院长参加了此次会议：“一是确定细胞免疫治疗仍然属于临床研究阶段，应按照相关程序操作；二是禁止医院变相承包科室；三是严格医疗类广告审查。”会议要求目前医院开展科室合作的外包项目均需停止，已开展的项目需上报卫计委，此外要求细胞免疫治疗须停止应用于临床治疗，而仅限于临床研究。

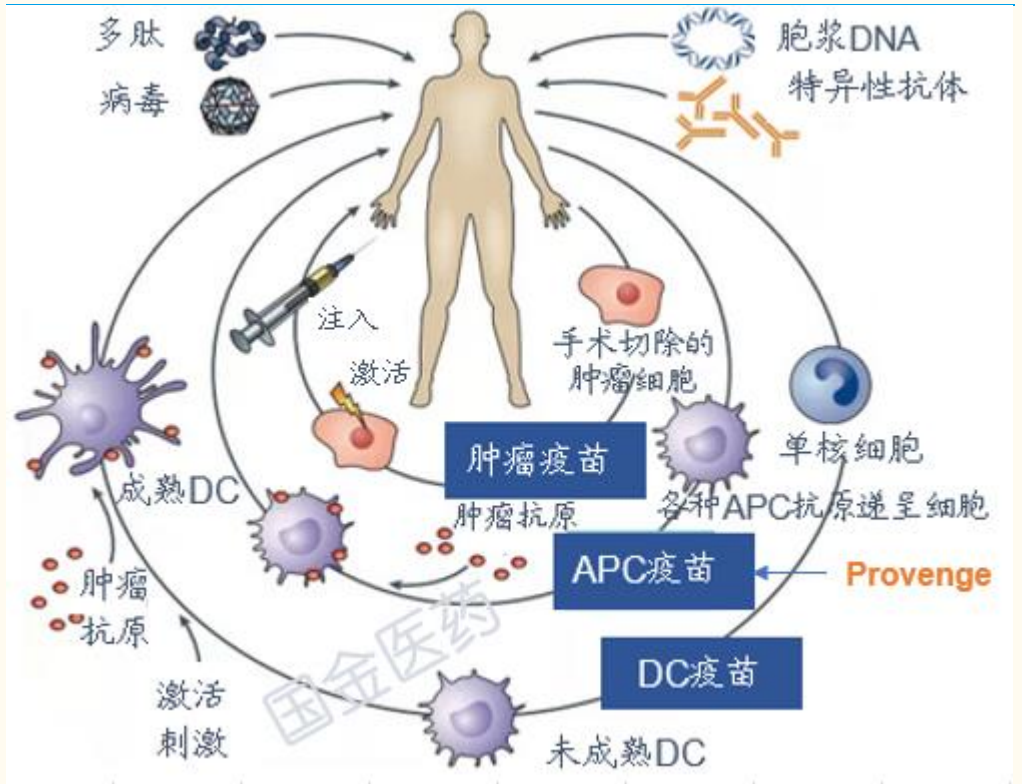
■ 事件剖析：无良搜索广告、黑心外包科室、背黑锅的免疫治疗。

✚ **恶性滑膜瘤，是一种较少见的恶性肿瘤：**据北京大学肿瘤医院软组织及腹膜后肿瘤中心的介绍，滑膜肉瘤是一种较少见的恶性肿瘤，好发于青少年。在小于 20 岁的人群中，滑膜肉瘤占软组织肿瘤的 9%。根据美国 SEER 的数据，1973-2005 年间共登记了 1268 名患者，17% 是青少年，中位发病年龄是 34 岁。滑膜肉瘤主要的治疗方式有手术和化疗。预期生存时间主要和患者的基因分型、年龄、肿瘤大小及侵犯范围等因素有关。如果是早期病变，生存期可以大于 10 年，而一旦转移，根据欧洲 EORTC 的数据生存期仅在 15 个月左右。根据网上公开不够充分的魏则西的病情，不足以给出适合的治疗选择与生存的判断；但是可以确定的是，青少年恶性肿瘤引发的悲剧并非个案。

✚ **DC-CIK 是免疫疗法中的细胞疗法：**免疫疗法，目前主要是免疫检测点阻断抑制剂药物（例如魏则西托人从香港买来的默沙东的 Keytruda 就是 FDA 批准上市的第一个 PD-1 单抗药物，2014 年 9 月才获批第一个适应症，2016 年全球药物销量第 82 名，销售额 14 亿美元）和免

疫细胞疗法；前者好比放开刹车、加大油门快速激发免疫反应，后者好比加红外线探测找到敌人、装导弹精准打击、军队总动员发动全民战役。免疫疗法是针对个体免疫系统差异化治疗的，部分有效或联合其他疗法有效，或对某些人群是无效的，也可能引发免疫风暴等危险。

图表 58: DC 疫苗是主动免疫的一种

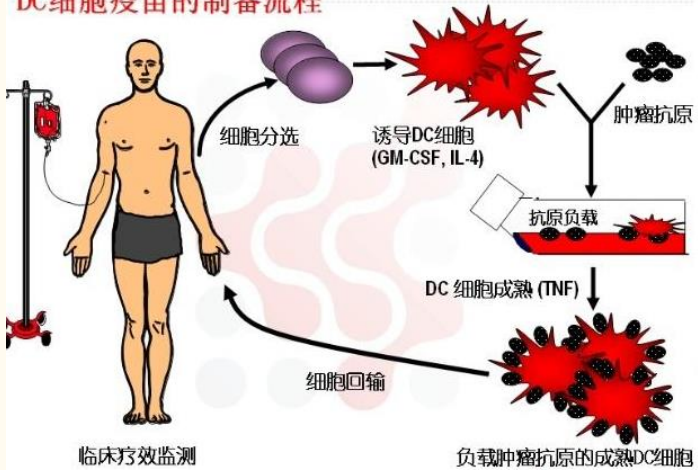


来源：国金证券研究所

- ✦ 突状细胞（DC）、细胞因子诱导的杀伤细胞（CIK）治疗始于上世纪90年代，目前日本、韩国、德国也有在使用CIK治疗肿瘤。在2011年去世的美国洛克菲勒大学的免疫学家和细胞生物学家拉尔夫·斯坦曼也正是因为发现了树突状细胞DC细胞、并致力于DC细胞的肿瘤疫苗的研发而获得了当年的诺贝尔生理学或医学奖，他用此疗法为身患胰腺癌的自己延长了4年生命。而Dendreon公司治疗前列腺癌的Provenge就是此类肿瘤疫苗，2016年净利近亿美元，2017年初被中国三胞集团（南京新百母公司）收入旗下。
- ✦ DC-CIK 疗法，打个比方来讲，病人自身投入打击肿瘤的免疫细胞不够多、不够有效，把这些细胞提取到体外，激活增加数量，特异性的激活装配上可以发现肿瘤的“雷达”、瞄准攻击肿瘤细胞的“导弹”，再输回体内激发更大的进攻消灭肿瘤细胞的战役。

图表 59: DC 疗法流程简示

DC细胞疫苗的制备流程



来源: 医院官网, 国金证券研究所

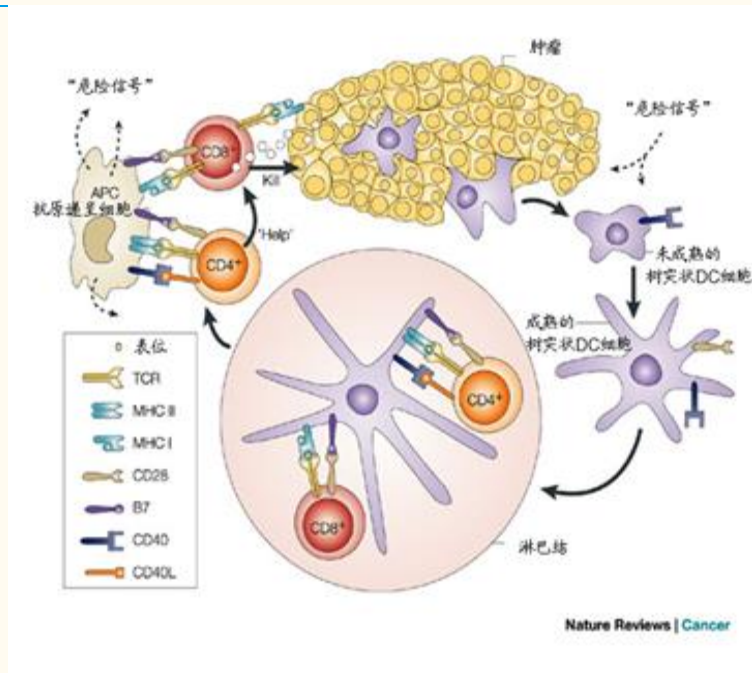
图表 60: DC-CIK 细胞功能图例



来源: 国金证券研究所

- ✦ 操作流程简化来讲, 就是①把患者自己的 DC 细胞分离提取、在体外培养, 这时加入患者手术切除的肿瘤组织或者该肿瘤相关的抗原肽来诱导 DC 细胞成熟; ②把患者自己的淋巴细胞分离提取、在体外培养, 这时加入一些细胞因子等去激活这些淋巴细胞, 使其成为 CIK 细胞 (细胞因子诱导的杀伤细胞); ③把诱导成熟的 DC 和 CIK 细胞共同培养进行肿瘤抗原呈递来激活肿瘤抗原相应的淋巴细胞, 再把它们回输给病人体内。
- ✦ 那么, 究竟什么是 DC 细胞, 它从哪里来, 如何分化, 为什么如此重要呢? 以下 4 张图显示了淋巴细胞的来源于分化与肿瘤微环境, 解释了 DC 细胞激活成熟以及发起免疫应答的基本路径。
- ✦ DC 细胞是 Ralph Stainman (前文 2011 年诺奖获得者) 在 1973 年发现的, 因为其自身是抗原递呈细胞 APC, 又称为抗原递呈的天然靶点, 所以既控制免疫耐受又调节免疫, 将先天性固有免疫系统与后天获得性免疫系统连接起来, 处于免疫系统的中心位置。

图表 61: 肿瘤微环境



来源: 《Nature Reviews Cancer》, 生物探索, 国金证券研究所

✚ 未成熟 vs 成熟的 DC 细胞对照如下：

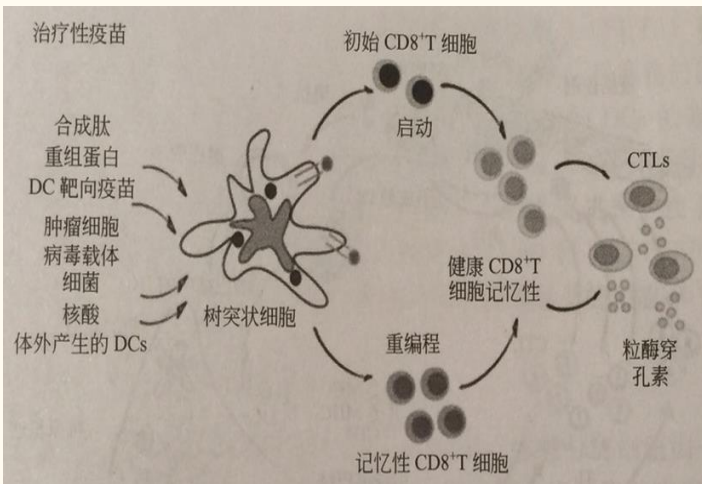
图表 62: 成熟 vs 未成熟的 DC 细胞基本特点对比

没有活化（不成熟）DC 细胞	分化成熟的 DC 细胞
将自身抗原递呈给 T 细胞， 通过 T 细胞缺失或调节性/抑制性 T 细胞分化	根据环境信号的不同，成熟后的 DC 获得不同的表型， 产生不同的免疫应答 不成熟 DC 细胞对环境信号做出反应， 分化为成熟 DC 细胞，引起抗原特异性 T 细胞分化
免疫耐受	免疫调节
高效捕获抗原的能力	抗原捕获能力下降
在晚期胞内体-溶酶体中聚集 MHC II 类分子 低水平标的协同刺激分子	表面 MHC II 类分子和系统刺激分子的表达增加
具有独特趋化因子受体，能允许其子孙迁移 到淋巴组织中	获取 CCR7，能使其迁移引流淋巴结中
有限的分泌细胞因子的能力	分泌细胞因子能力增强

来源：《肿瘤细胞免疫》，国金证券研究所绘制

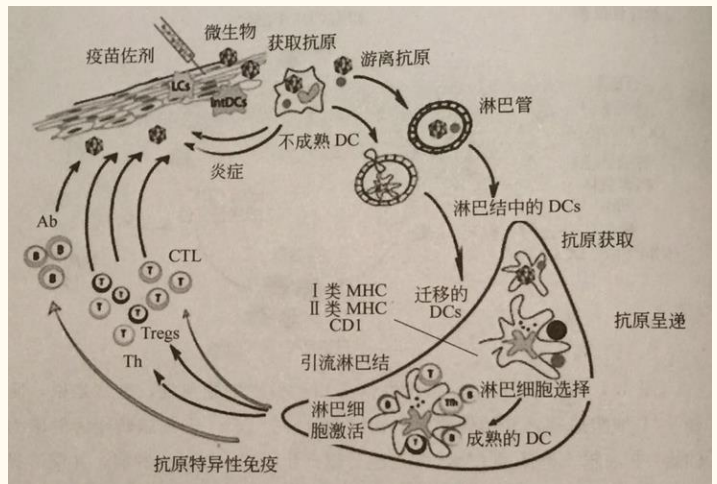
✚ 因此，利用 DC 细胞的特性，可以制备治疗性疫苗，用于引发细胞免疫，①使得新生的 T 细胞激活启动、②诱导非保护性慢性激活的 CD8+T 细胞转变为健康的 CD8+T 细胞、③使健康的 CD8+T 细胞可以产生 CTLs 对抗肿瘤，并可以提供存活时间较长的记忆性 T 细胞，从而迅速产生新的分泌细胞毒性因子的效应性 T 细胞以预防肿瘤复发。

图表 63: DC 树突状细胞→治疗性疫苗



来源：《肿瘤细胞免疫》，国金证券研究所

图表 64: DC 细胞发起免疫应答的路径

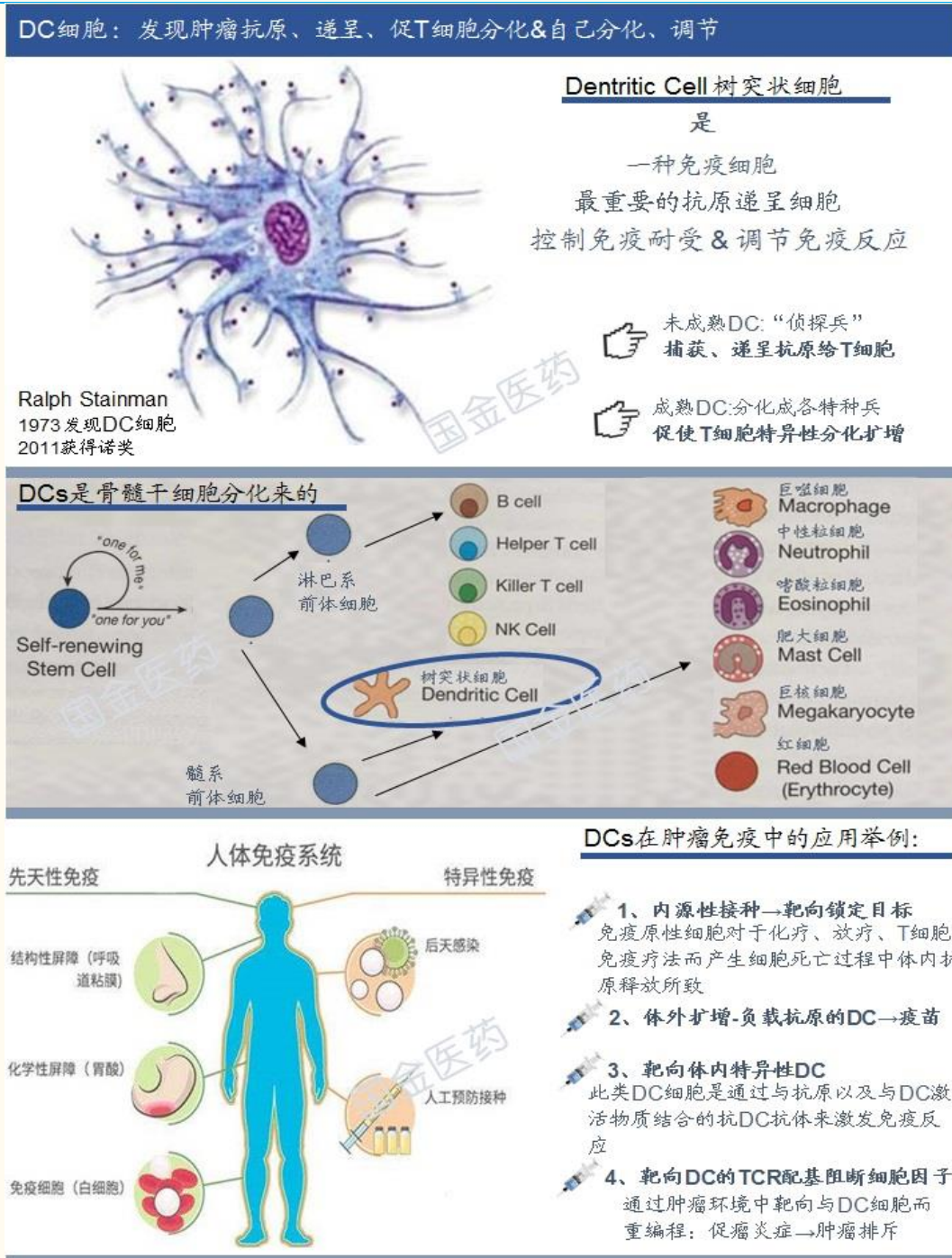


来源：《肿瘤细胞免疫》，国金证券研究所

✚ 而 CIK 细胞 (Cytokine Induce Killer Cells, 细胞因子诱导的杀伤细胞) 是在多种细胞因子 (比如白介素、干扰素) 等刺激下，由外周血分离出来的单个核细胞在体外培养扩增，主要是 CD3+ 和 CD56+ 的一群异质性细胞，具有一定的非特异的抗肿瘤活性。CIK 细胞可以通过发挥自身细胞毒性和分泌细胞因子等途径杀伤肿瘤细胞。

✦ 将 DC、CIK 细胞分别培养，联合回输，理论上可以起到相辅相成的共同对抗肿瘤的效果。相比精准基因工程加工处理过的 **CAR-T 的精准靶向杀伤肿瘤细胞的能力**，**DC-CIK 细胞** 识别与杀伤肿瘤细胞并不受到 MHC（主要组织相容性复合体）等因素限制，因此理论上具有**广谱抗肿瘤作用**（现有的临床研究针对的适应症有大概包括肺癌、肝癌、胃癌、肠癌、肾癌、急慢性白血病、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、鼻咽癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、舌癌、甲状腺癌等）；但 **DC-CIK 对癌细胞的清除** 又依赖诸多中间环节，其过程**难以准确把控**。另外，治疗效果与适应证选择、细胞制备水平、治疗方案设计也有密切关系。（下图为 DC 细胞总结）

图表 65: 一图看懂 DC 细胞



来源:《How The Immune System Works》,《肿瘤细胞免疫》,国金证券研究所绘制

监管：严管之外，Unmet 刚需将推动研发快于化药

- **困难重重，准入不断**；尽管国内外肿瘤免疫疗法都处于鱼龙混杂的早期局面，业内领先的纳斯达克上市公司 JUNO 也遭遇因参与试验的病人脑水肿死亡而放弃 CD28 靶点共刺激结构的 CAR-T 研究，FDA 仍然确认了 KITE 的 CART 疗法 KTE-C19 的突破性疗法地位、并于 2017 年 2 月新批准了 Cellectis 公司的全球首个通用型 CAR-T 疗法进入临床试验。
- **2 年 vs 10 年**；不论 CAR-T 疗法在临床试验中遇到多少困难，其在各家药企临床试验中所获得的、其他药物束手无策的肿瘤面前的显著疗效，依然市场趋之若鹜。
- **10 年**：根据美国最权威的药物研究与制造商协会统计，总体来讲，一款生物药从研发到上市最少需要 **10 年**，临床试验需要 **6-7 年**，从研发到成功上市的总耗费平均 **26 亿美元**（此计算考虑了失败试验的费用，临床试验的最终成功概率 <12%）；

图表 66：美国生物药研发过程



来源：PhRMA，国金证券研究所

- **2 年**：KITE 的基于 Zuma-1 的 KTE-C19(商品名 Axi-cel)，从开始临床试验到可能获批上市，最短可能 **2 年**实现，这不能不说是另一个新药研发的奇迹，即使是二期试验的部分结果中患者 3 级以上细胞因子突释综合征和神经毒性的发生率分别为 **18%**和 **34%**。2 例患者死于 KTE-C19 相关的不良事件（死因分别是噬血细胞性淋巴组织细胞增生症和心脏传导阻滞）。
- **Unmet 刚需（出色疗效）强力推动**：核心原因无外乎强大的 Unmet 未被满足的病患需求，因为这项 CAR-T 疗法所 的适应症为三个比较恶性的非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）：弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、变质滤泡性淋巴瘤（TFL）、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL），基本无药可救或疗效甚微；即使 Zuma-1 临床试验到了随访 6 个月时获得的有效应答率有所下降，但对于耐药 NHL 这样一种难治性疾病，ZUMA-

1 临床试验在随访 3 个月时仍有 39% 的 CR，这个数字几乎是 SCHOLAR-1 研究同类患者的 5 倍（8%）。

*下图名词注释：

客观缓解率（ORR，Objective Response Rate）指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例，包括完全缓解（CR，Complete Response）和部分缓解（PR，Partial Response）的病例
DLBCL，弥漫大 B 细胞淋巴瘤（占 NHL，非霍奇金淋巴瘤患者的 1/3）
TFL，转化性滤泡淋巴瘤；PMBCL 纵膈原发性大 B 细胞淋巴瘤。

图表 67: KITE 的 Zuma-1 I/II 期部分数据及对比

	NCI (n=19)		ZUMA-1 P1 (n=7)		ZUMA-1 P2 Overall (n=62)		SCHOLAR-1 Overall (n=529)	
	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)
Best ORR	68	47	71	57	79	52	26	8
Month 3	63	47	43	43	44	39		
Month 6	58	47	43	43	Follow-up Ongoing			
Month 9	ALL CRs ongoing 6+ to 20+ months		43	43				
Month 12			43	43				

来源：公司官网，国金证券研究所

投资逻辑，管线、平台、爆发点

领先技术嫁接、政策红利布局、独特爆发点

- 我们认为，细胞治疗行业正处于风云积聚、蓄势待发的突破前夜，推动行业前行的外部技术条件（比如基础科学对于人类免疫调节机制的更新的认知、质粒制备、病毒转染、细胞扩增等技术手段的稳定成熟）与监管政策跟进（比如国内细胞制剂行业规范、干细胞临床研究医院清单等的接踵出台）之东风已成；此时我们最关注的是 3 类标的：
 - 有领先技术的（比如 CART 三巨头诺华、Kite、Juno 及其国内合作者复星医药和药明康德等）企业；
 - 国际水平技术在国内医院已有稳定临床合作布局的（比如西比曼等）企业；
 - 有其他独特突破点的（可能因为行业发展而享受最先进设备优势的 Cesca、可能因为 5 年成熟的市场化干细胞药物应用而率先在行业突破之时兑现收益的 Medipost、可能因临床数据优异而脱颖而出的胚胎来源于干细胞治疗干性 AMD 的江苏艾尔康等）企业。

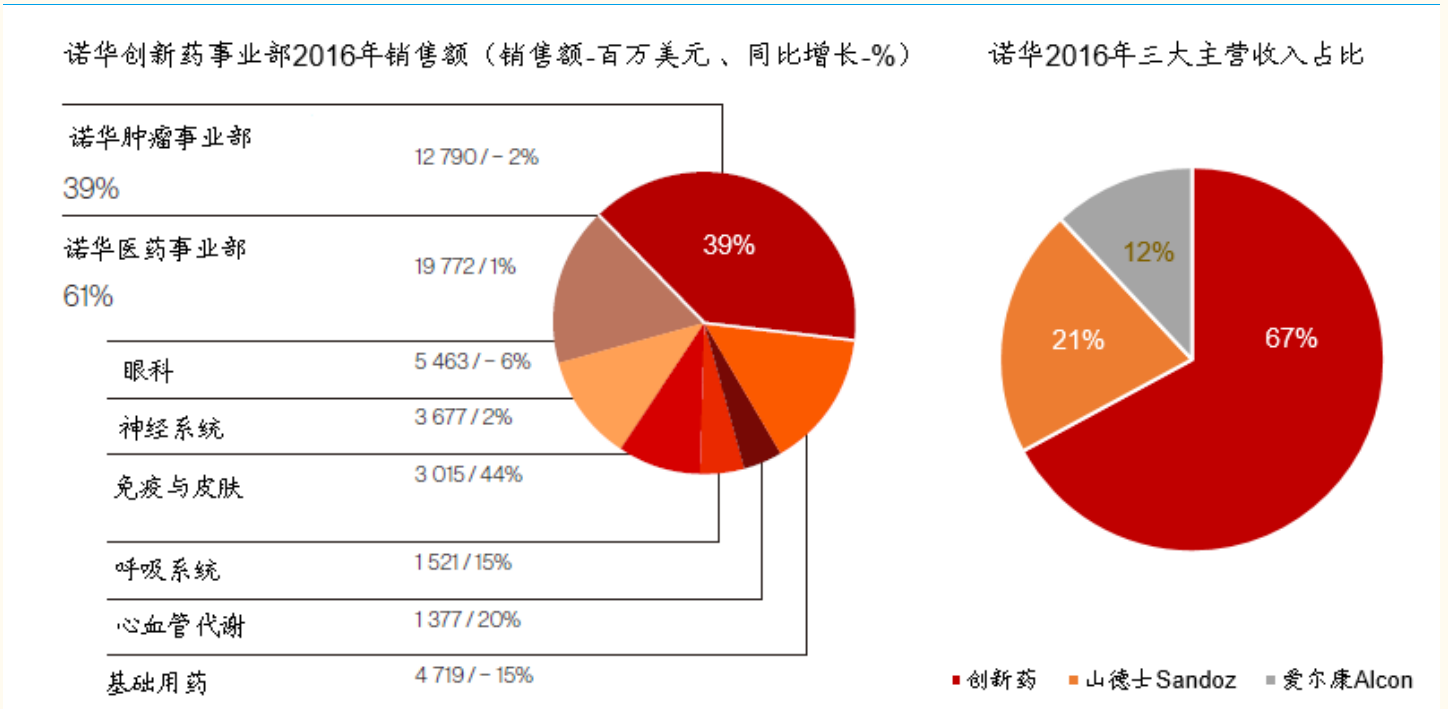
最熟 CAR-T 三巨头及其合作者

诺华制药 (NVS.N)，提交 BLA 并获 FDA 优先审评的 CTL019

- 诺华，是全球三大药企之一；2012 年 8 月，诺华与宾夕法尼亚大学签定独家全球性合作协议，买入后者正在进行的 CTL019 试验相关的独家权利。
 - 诺华概况：1996 年于瑞士巴塞尔，由汽巴-嘉基和山德士公司合并而成立；1997 年在北京设立中国总部；2000 年在纽交所上市；2006 年山德士（诺华非专利药事业部）与诺华疫苗进入中国；2007 年诺华生物医学研究在上海张江药谷开始运作，2008 年宣布与上海复旦大学生物医学研究院开展癌症领域创新合作研究；

- 经营现状：诺华制药是世界三大药企之一，在全球 155 个国家拥有 12.3 万名员工；在华总投资超过 3.3 亿美元，雇员将近 3,500 人，在北京、上海等地有七家企业和一家综合研发中心，业务涵盖了专利药、非专利药、消费者保健品、和预防性疫苗等领域。
- 最新业绩：截至 2016 年底，净资产 486 亿美元，年销售 485 亿美元，净利润 67 亿美元，研发投入 90 亿美元。
- 主营构成：诺华主业由 3 个分公司 创新药、Sandoz 山德士（非专利药）、Alcon 爱尔康（眼科）构成，而肿瘤创新药的营收近 128 亿，占总收入的 26%，是细分品类中占比最大的。

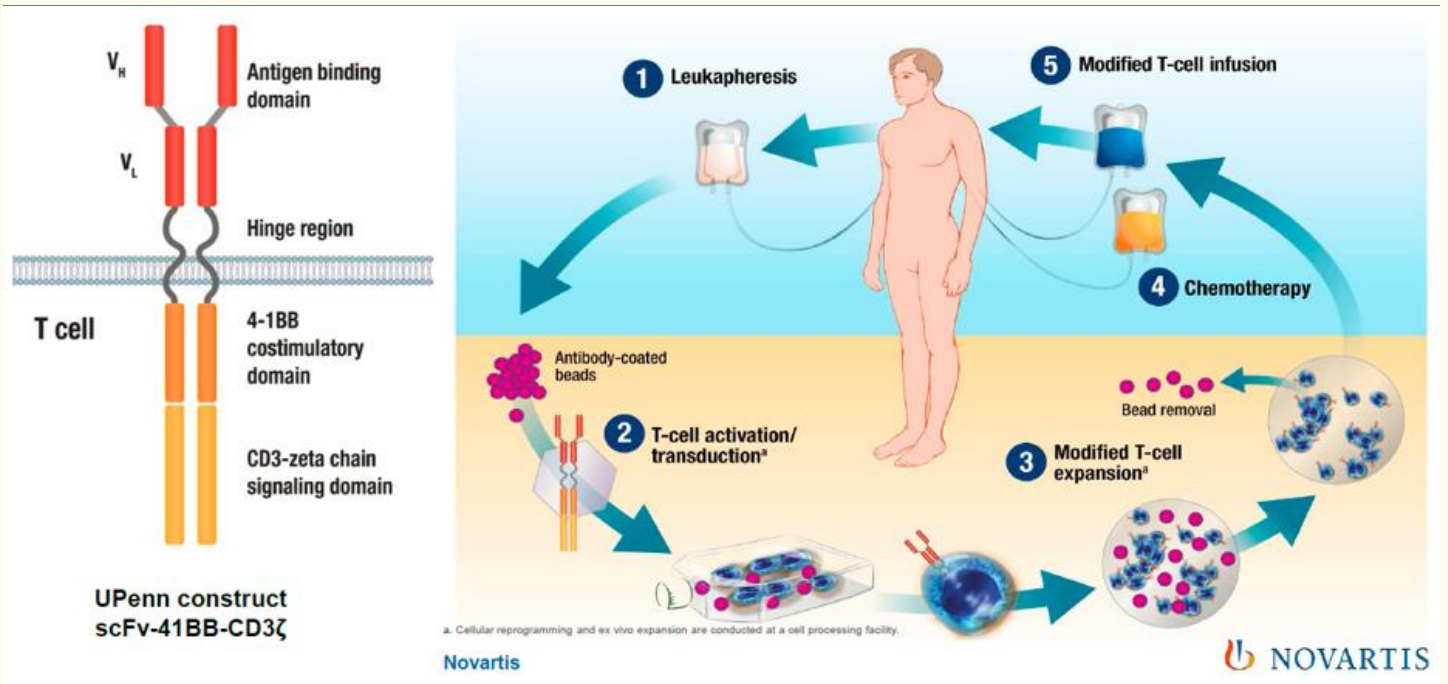
图表 68：2016 年诺华肿瘤事业部营收近 128 亿美元/占总营收 26%



来源：公司年报，国金证券研究所绘制

- 诺华的 CAR-T 看点：1.技术领先、2.可行性强、3.商业化实力强。
 - 1.技术领先：候选 FDA 批准上市的第一个 CART 疗法。2017 年 3 月 29 日，诺华官网宣布 FDA 已经受理 CTL019 的生物制品许可申请 (BLA)并授予优先审评资格 (将比常规审查缩短数月，至 6 个月以内完成审查)，此前该技术已经获得 FDA 突破性疗法地位的认定；公司称 2017 年晚些时候，还会向欧洲药监局(EMA)提交上市申请；随后，还会向 FDA 提交此疗法更多适应症，比如复发性/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)成人的 BLA。

图表 69: 诺华的 CART 结构以及病人治疗流程



来源: Novartis 公开资料, 国金证券研究所

- ✦ CTL019 (tisagenlecleucel-T), 临床试验项目名 Eliana, 是通过收集病人自身外周血单核细胞进行体外培养、使用慢病毒为载体转录的、针对 CD19 靶点和共刺激域 4-1BB 的抗原嵌合受体 T 细胞疗法, 这是全球第一个多中心 CART 临床试验 (在美加、欧盟、澳洲、日本等国 25 个治疗中心展开), 其适应症是 **3-21 岁人群的 r/r B-ALL 复发性/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病**; 作为 II 期临床试验, 注射自体 CART 注射液后 3 个月, 病人的总缓解率达到 82% (41/50), 48% (24/50) 的患者经历了 3-4 级细胞因子综合症(CRS), 没有因 CRS 致死病例。
- ✦ 据试验主持者介绍, 在美国, 15 岁以下儿童肿瘤患者中, 大约有 25% 是淋巴细胞白血病, 其中复发性/难治性急性淋巴细胞白血病的患者可选择的疗法很少, 一旦复发恶化, 缓解率只有 16-30%。
- ✦ CTL019 的 I 期临床, 早在 5 年前就由宾夕法尼亚大学在费城儿童医院开始, 诺华于 2012 年 8 月与宾大签订全球独家合作协议并买下 CTL019 项目所有权益; 该试验 I 期数据良好, 因为奥巴马请入白宫做客-作为其 2015 年国情咨文提出精准医疗的成功案例而成名的白血病女孩儿艾米丽就是 I 期试验的受试者, 她在 2010 年 6 岁时罹患急性淋巴细胞白血病, 2011 年治疗后, 于 2012 年复发恶化, 2012 年 4 月成为该实验入组的第一位儿童患者; 至今痊愈未复发。
- **2.可行性强:** 团队起步早经验丰富, 靶点好、共刺激域温和, 针对淋巴瘤成功率大大提高, 产业化技术能力已经在全球 25 地多中心展开中得到部分验证。宾大与费城儿童医院展开 CART 临床治疗比较早, 经验丰富, 而其所选择的全球最热靶点 CD19 最有效激活 T 细胞启动整个免疫应答, 而 4-1BB 共刺激域又相对温和; 而 CTL019 此次提交 BLA 的是淋巴瘤, 相比实体瘤, 减少了“脱靶”(不是错过目标细胞, 而是杀死靶细胞也杀伤正常细胞) 的风险、提高了成功的概率 (目前主流有较好应答率的基本都在血液肿瘤方面)。

图表 70: 全球针对 CD19 靶点一些机构

学术机构	公司(试验项目)	共刺激域	载体	适应症
宾夕法尼亚大学	诺华Novartis (CTL019)	4-1BB	慢病	ALL, CLL, DLBCL, FL
斯隆-凯特琳癌症纪念医院	Juno (JCAR 015)	CD28	逆转录病毒	ALL, CLL, various B-cell
弗雷德·哈金森癌症研究中心	Juno (JCAR 017)	4-1BB	慢病毒	malignancies
美国国家癌症研究所 (美国国立卫生研究院)	Kite Pharma (KTE- C19)	CD28	逆转录病毒	DLBCL
贝勒大学	Bluebird/新基Celgene	CD28	逆转录病毒	ALL, CLL
MD安德森	Ziopharm/Intrexon	CD28 → 4-1BB	转座子	Adjuvant, pre/post transplant
巴斯德研究所	Cellectis/Pfizer (UCART19)	4-1BB	慢病毒	ALL, CLL, AML, MM
贝勒大学	Bellicum (BPX-401)	MyD88 + CD40	逆转录病毒	Various
达特茅斯大学	Celyad	有DAP-10的跨膜部分	逆转录病毒	AML, MDS, MM

来源: Novartis 公开资料, 国金证券研究所

- 3.商业化实力强:** 公司本身是过去两年全球数一数二的药企龙头, 全球网络遍布, 资金与学术实力雄厚, 无需像其他的生物技术创业型公司那样在早期谋求合作的模式来获取资金支持。

 - 据公司在美国血液病学会(ASH)年会上发布报告, 而此次 **CTL019 的 II 期有 4 大亮点:** ①第一次产业化制备给患者的产品, ②25 地全球多中心同时展开试验, ③成功实现从患者血样采集→产品制备→送达患者→实施治疗的全球供应链, ④成功应对细胞因子风暴(CRS)。
 - 这里就有两点值得投资者关注: **第一, 产业化制备与冷链运输**是未来所有细胞治疗企业所要面对的, 那么技术型创业公司的**商业合作伙伴**实力将是值得考虑的重要因素; 而**中国**的地理位置也将显示出**优势**, 比如 **CART** 如果在中国临床试验成功、在中国上市, 那么只需要本土运输制备与冷链运输, 甚至入组病患招募期都会因为人口因素而更快速完成; **第二, 诺华**提到成功应对细胞因子风暴, 这其实和公司与医院医生经验密不可分, 因为当细胞因子综合症发生时, 需要密切观察与应对; 所以, 判断一个项目的成功概率时, 此医院经历过多少同类试验以及核心负责人资质将值得考量; 另外值得关注的是, 在应对病人接受 **CART** 注射后体温骤升、呼吸血压不正常等细胞因子风暴的反应时, 诺华宾大团队采用了**托珠单抗**, 这是一种重组人源化抗人白介素 6(IL-6), 是由罗氏 2009 年以 468 亿美元全资收购的基因泰克研发上市的。我们相信, 在未来的联合治疗中, 单抗药物、细胞因子、基因手段等都会帮助 **CART** 确定更好效果。

图表 71: 托珠单抗-CTL019 中应对 CRS 有效的药物之一



来源: 售药网络, 国金证券研究所

- 从在研看, 公司只有 CTL019 这一个 **CART** 管线, 相比 KITE、JUNO 等众多只聚焦细胞治疗研发的企业丰厚的管线, 略显单薄; 不过我们认为, 首发上市并快速商业化的能力更为重要。

图表 72: 诺华在研管线之 CTL019

Project/product	Common name	Mechanism of action	Potential indication/disease area	Route of administration	Planned filing dates ¹²	PHASE I	PHASE II	PHASE III	SUBM
Oncology									
ABL001	asciminib	BCR-ABL inhibitor	Chronic myeloid leukemia (CML), 3 rd line	Oral	2020	PHASE I			
PIM447	-	Pan-PIM inhibitor	Hematologic tumors	Oral	≥2021	PHASE I			
CTL019	tisagenlecleucel-T	CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy	Pediatric acute lymphoblastic leukemia [lead indication]; diffuse large B-cell lymphoma	Intravenous infusion	2017		PHASE II		
INC280	capmatinib	c-MET inhibitor	Non-small cell lung cancer (NSCLC) [lead indication]; NSCLC (EGFRm)	Oral	2018		PHASE II		
BYL719	alpelisib	PI3Ka inhibitor	Hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (postmenopausal women), 2 nd line (+ fulvestrant)	Oral	2019			PHASE III	
Jakavi	ruxolitinib	JAK1/2 inhibitor	Graft-versus-host disease [lead indication]; early myelofibrosis	Oral	2019			PHASE III	
LCI699	osilodrostat	Aldosterone synthase inhibitor	Cushing's disease	Oral	2018			PHASE III	
Promacta/Revolade	eltrombopag	Thrombopoietin receptor agonist	Severe aplastic anemia, 1 st line	Oral	2017			PHASE III	
SEGI01	crizanlizumab	P-selectin inhibitor	Sickle cell disease	Intravenous infusion	2020			PHASE III	
Arzerra	ofatumumab	Anti-CD20 monoclonal antibody	Refractory non-Hodgkin's lymphoma	Oral	2018			PHASE III	
LEE011	ribociclib	CDK4/6 inhibitor	HR+/HER2- advanced breast cancer (postmenopausal women), 1 st line (+ letrozole) [lead indication]; HR+/HER2- advanced breast cancer (postmenopausal women), 1 st /2 nd line (+ fulvestrant); HR+/HER2- advanced breast cancer (premenopausal women), 1 st line (+ tamoxifen + goserelin or NSA7 + goserelin); HR+/HER2- breast cancer (adjuvant)	Oral	US/EU registration				SUBM

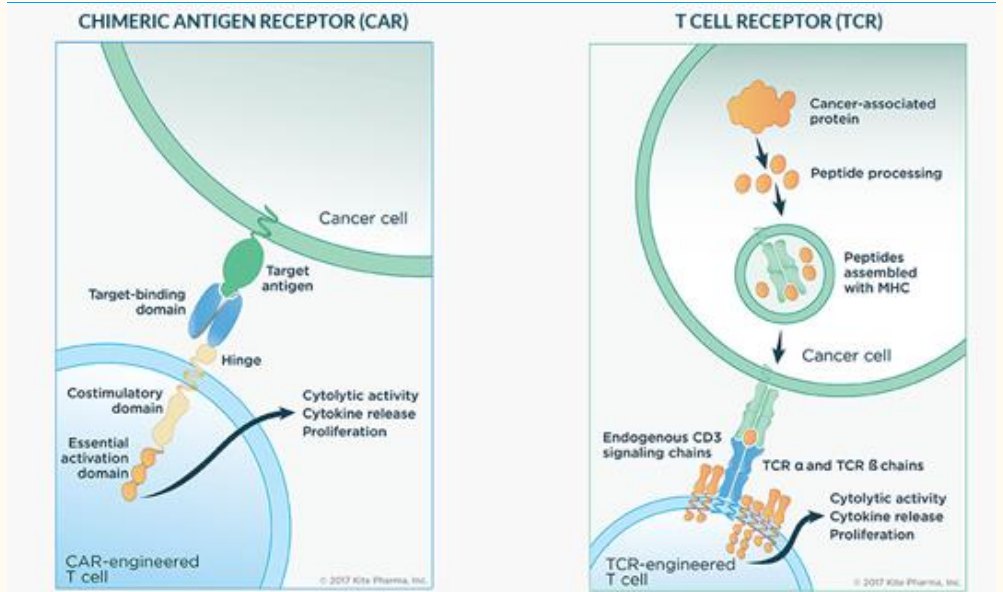
来源: Novartis 官网, 国金证券研究所

Kite Pharma(KITE.O), 候选全球首个上市 CAR-T 的 KTE-C19

■ 我们认为, Kite 制药 3 个看点: 背景、技术、合作开发模式。

- Kite 制药概况: 是一家专攻肿瘤细胞免疫疗法的临床阶段的创新公司, 是全球细胞治疗领域的新星, 2009 年成立于特拉华州, 2014 年在纳斯达克上市; 现总部位于加州, 有员工 447 人。主要 2 块研发平台: 通过嵌合抗原受体(CAR)和 T 细胞受体(TCR)进行工程编辑的 T 细胞研发平台; 最值得关注的明星产品是 KTE-C19 的 CART 疗法和正在向 FDA 提交新药临床试验(IND)的 KITE-718 的 TCR-T 疗法。

图表 73: Kite 制药现有两大研发平台: CAR-T 和 TCR-T



来源: Kite 制药公开资料, 国金证券研究所

- ✚ 公司在 2017 年 3 月 31 日宣布已完成递交关于 T 细胞免疫疗法 KTE-C19 的滚动新药申请, 用于不适合自体干细胞移植的复发/难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者, 与诺华的 CTL019 同时冲刺全球首个上市的 CAR-T 疗法; 有望 2017 年上半年获批。
- ✚ 公司目前市值 39.3 亿美元; 由于此前公布的良好试验数据, 公司股价近三个月涨幅近 53%, 2017 年 1 月 1 日至今涨幅近 75%; 2017 年 3 月 2 日, 公司推出的再融资, 到 3 月 10 日完成融资额超过 4 亿美元。

- ✚ 我们认为，对于这样一类临床阶段的生物制药前沿技术型企业，每成功上市一款独特疗效的抗癌药物动辄数十亿美元市场的，值得关注的就不再是财务数据及其短期的盈亏（通常 PE 都是负的，诺华是传统药企龙头并不在此类），公司的资产，就是团队背景、技术实力与研究管线的可行性，而对于这类资产价值的合理预判，将可能获得更好投资回报。
- **背景：Kite 制药的创始人与合作者，在数十年行业前沿的领先研究及其丰厚资源，奠定了公司在肿瘤免疫疗法中脱颖而出的基因。**
 - 据公司官网，主要创始人及执行董事长 Ariel Beldegrun 博士，有着领导开发创新癌症疗法与成功创立及参与创建多家私人及上市的生物医药公司的经历；正是由于其在肿瘤治疗领域专业的学历与研究履历及其导师等政府背景资源，使我们认为其专业性带来的研究方向**战略布局的领先性和本领域前沿技术资源的丰厚性**是三大免疫巨头中最优厚的。
 - Beldegrun 博士作为执行董事长的专业性，使得公司在这样容易迷失方向的前沿科技领域进行**战略布局的领先性**有了更多保障。
 - ✚ Beldegrun 博士在耶路撒冷的希伯来大学哈达莎医学院获得医学博士学位，在魏茨曼科学研究所进行免疫学博士后学习，之后在哈佛医学院完成了泌尿外科的住院实习后成为主治医师，并成为美国泌尿外科协会的资深会员。
 - ✚ 1985~1988 年，Beldegrun 博士加入 美国国家癌症研究院(NCI) 从事外科肿瘤学和免疫疗法研究，作为下属的研究员参加了 Steven Rosenberg 博士的肿瘤免疫疗法的新项目。

图表 74: Rosenberg 博士与 Beldegrun 博士在 1980's



来源:公司公开信息，国金证券研究所




- ✚ 1988 年 10 月，Beldegrun 博士加入加州大学洛杉矶分校(UCLA)，之后成为其戴卫·格芬医学院的泌尿肿瘤研究所所长。
- ✚ Beldegrun 博士还曾经或担任着其他一些家生物制药、保健及咨询公司的董事长，比如，自 2013 年 2 月至今，他还担任着全球最大非专利药制药公司（全球制药前 20 位）-以色列梯瓦制药工业有限公司（NASDAQ: TEVA）的董事；他 1996 年创办的生物公司 Agensys，2007 年被日本安斯泰来制药集团（Astellas Pharma Inc., TYO: 4503）以超过 5 亿美元收购，他 2003 年参与创立的 Cougar 生物技术公司开发的前列腺癌药物 Zytiga，2009 年被强生公司以 10 亿美元收购；一个月后，Beldegrun 博

士与合伙人们创立了肿瘤免疫治疗的 Kite 制药；2014 年 6 月，只有 19 名员工的 Kite 制药在纳斯达克上市。

- Beldegrun 博士在魏茨曼科学研究所和美国国家癌症研究院(NCI)的两位导师，又使得公司在**全球的该领域技术资源丰厚性**上，显得相对突出；因为公司可以通过协议，购买获得较多政府资助的顶尖研究成果。

图表 75: Kite 制药强大的研发背景

由基因工程基础上的细胞免疫疗法的领军科学家构成的强大的临床项目负责人团队资产构建中

Clinical Pioneer	<p>Steven Rosenberg, M.D., Ph.D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chief of Surgery, NCI • Professor of Surgery, Uniformed Services University of Health Sciences and George Washington University School of Medicine and Health Sciences 		<ul style="list-style-type: none"> • Broadest claims for all scFv-based CAR constructs 拥有最全的单链抗体可变区基础上的抗原嵌合受体结构的发现 • Expanding portfolio of TCR and CAR products T细胞受体(TCR)和抗原嵌合受体(CAR)产品扩增技术 • Pioneering neo-antigen TCR products 领军(肿瘤)新抗原TCR产品 • Proprietary manufacturing processes 领先的制备流程
Inventors	<p>Margo R. Roberts, Ph.D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chief Scientific Officer, Kite Pharma, Inc. • Inventor on 16 US patents and patent applications related to CAR T cell technology and tumor vaccine therapies 		
	<p>Zelig Eshhar, Ph.D. (Member Kite Scientific Advisory Board)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chairman of Immunology Research, Sourasky Medical Center, Tel Aviv • Professor Emeritus, Weizmann Institute of Science, Israel 		

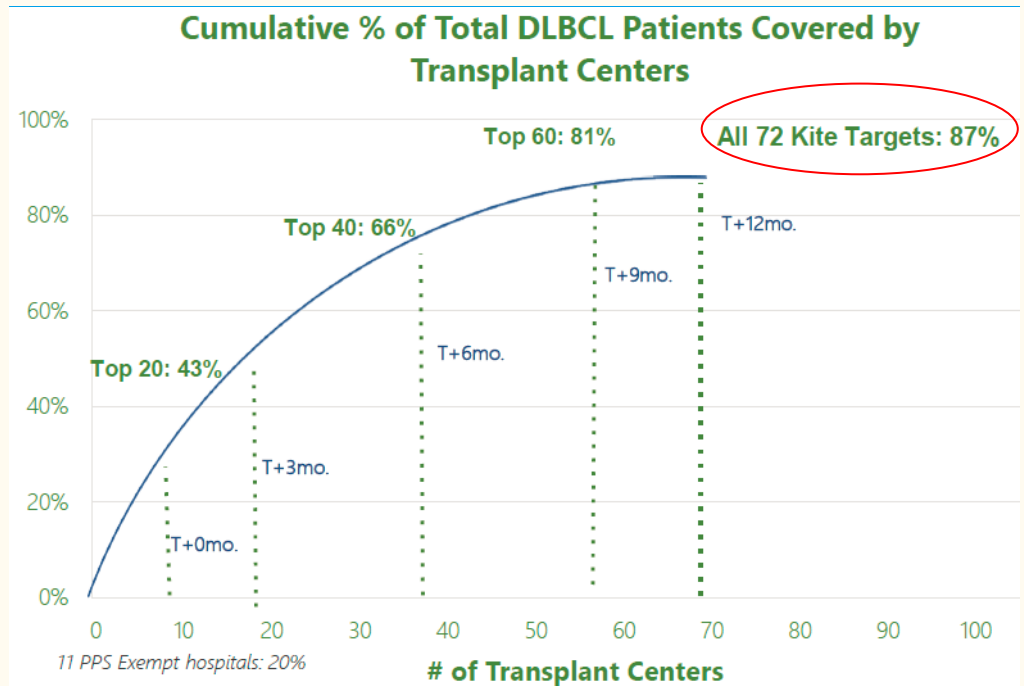
来源：公司公开资料，国金证券研究所编译

- ✚ **Kite 制药与 Beldegrun 博士的导师 Rosenberg 博士和他领导了外科分部达 42 年之久的美国癌症研究所(NCI)之间的合作，奠定了公司将获得免疫疗法大量全球最领先的研究成果。**
- ✚ **Rosenberg 博士，被称为免疫疗法的先驱：他推出了第一代细胞免疫疗法。在 1984 年 11 月获得 FDA 批准下，首次应用白介素-2(IL-2)和淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)协同治疗 25 例黑色素瘤等取得显著疗效，1 例黑色素瘤完全消退；1986 年他领导研究小组首次报道了肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)对于 LAK 治疗无效的完全肿瘤仍有一定疗效的成果；1988 年该研究组总结了 222 例肿瘤患者治疗的成果。**
- ✚ **美国国家癌症研究院(NCI)，是国家卫生研究院(NIH)的下级机构并获得其大量研究资助；后者每年有数百亿美元年度预算。**
- ✚ **美国国家癌症研究所自 2012 年至今，与 Kite 制药签订了八份合同；一种类型的合同是，公司获得研究所的发明专利许可并支付**

政府特许权使用费，此费用为专利产品商业化后销售额的 5%，而由于癌症研究所没有对 KTE-C19 疗法申请专利（官员说没申请专利的原因是，2007 年第一次发明此项疗法时并不被看好，又与别家疗法类似），所以特许权使用费将是最低的。另一种合同，公司年报中称为 CRADAs，即合作研究与开发协议：公司每年支付 300 万美元到 Rosenberg 博士实验室，总计至少 400 万美元付到国家癌症研究所。

- **技术：**公司创始基因与科学家团队，使得 kite 制药拥有了可能在 2017 年最先获批上市的首个 FDA 批准的 CART 疗法。而公司在在研管线丰厚，任何一款的疗法上市后，都可能造就数十亿美元的销售市场。
 - KTE-C19 是针对 CD19 靶点，早前已获得针对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL），转化滤泡淋巴瘤（TFL）和原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）的 FDA 突破性疗法地位。

图表 76: Kite 的出色疗效



来源：Kite 制药，bloodcell.transplant.hrsa.gov，国金证券研究所

- **临床进展：**最新的 II 期临床数据显示达到主要临床终点，其中三级以上细胞因子突释综合征和神经毒性的发生率分别为 18%和 34%，临床 II 期结果与临床 I 期和 NCI 的数据基本一致，远好于之前学术界的大规模临床的统计结果（SCHOLAR-1）。
- 公司在 2017 年 4 月 2 日发布了 KTE-C19 的最新试验数据，结果非常靓丽，111 例病人中，有效制备 CART 的 101 人，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）患者的客观缓解率 82%，转化滤泡性淋巴瘤(TFL)/纵隔 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)患者的客观缓解率 83%。

图表 77: Kite 制药的最新 KTE-C19 临床试验结果

	DLBCL (n=77)		TFL/PMBCL (n=24)		Combined (n=101)	
	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)
ORR	82	49	83	71	82	54
Month 6	36	31	54	50	41	36
Ongoing	36	31	67	63	44	39

来源: Kite 制药, AACR, 国金证券研究所

- Kite 制药在 CAR 和 TCR 的研管线丰厚。

图表 78: Kite 制药行业领先水平的在研管线

	TRIAL	AREA OF RESEARCH	PRE-IND	PHASE 1	PHASE 2/3
Chimeric Antigen Receptor	axicabtagene ciloleucel	ZUMA 1	DLBCL, PMBCL & TFL		
	KTE-C19 (WAVE-1)	ZUMA 2 ZUMA 3 & 4	MCL Adult & Pediatric ALL		
	KTE-C19 (WAVE-2)	ZUMA-5 ZUMA-6 ZUMA-7 ZUMA-8	Indolent NHL DLBCL (PD-L1 mAb) DLBCL (2nd line) CLL		
	Human anti-CD19 (2 nd Gen)	NCI	Heme Malignancies		
	Humanized anti-CD19 Control CAR (3 rd Gen)		Heme Malignancies		
	KITE-585 (anti-BCMA)		MM		
	KITE-796 (anti-CLL-1 Control CAR)		AML		
	T Cell Receptor	MAGE A3/A6	NCI	Solid Tumor	
KITE-718 (MAGE A3/A6)			Solid Tumor		
MAGE A3		NCI	Solid Tumor		
HPV-16 E6 & E7		NCI	Cervical and HNC		
KITE-439 (HPV-16 E7)			Cervical and HNC		
KRAS		NCI	Solid Tumor		
SSX-2		NCI	Solid Tumor		
Neoantigens		NCI	Solid Tumor		

来源: Kite 制药公开资料, 国金证券研究所

- 公司 KTE-C19 的后续适应症扩展及其他在研管线的状态及关注里程碑与预计日期。

图表 79: Kite 制药临床项目的后续里程碑及预计日程

Study	Indication	Status	Milestones
KTE-C19 Expansion	Aggressive NHL	Enrolling	P2 Data 2017
ZUMA-2	MCL	Enrolling	P2 Data 2018
ZUMA-3	Adult ALL	Enrolling	P2 Data 2018
ZUMA-4	Pediatric ALL	Enrolling	P2 Data 2018
ZUMA-5	Indolent NHL	Start-up	FSE Q1 2017
ZUMA-7	2 nd line DLBCL	Planning	FSE 2017
ZUMA-8	CLL	Planning	FSE 2017

来源: 公司公开资料, 国金证券研究所

- 据公司 2016 年报，靶向 MAGE A3/A6 抗原、治疗非小细胞肺癌 (NSCLC) 的 TCR-T 疗法 KITE-718 将在 2017 年上半年启动临床试验。

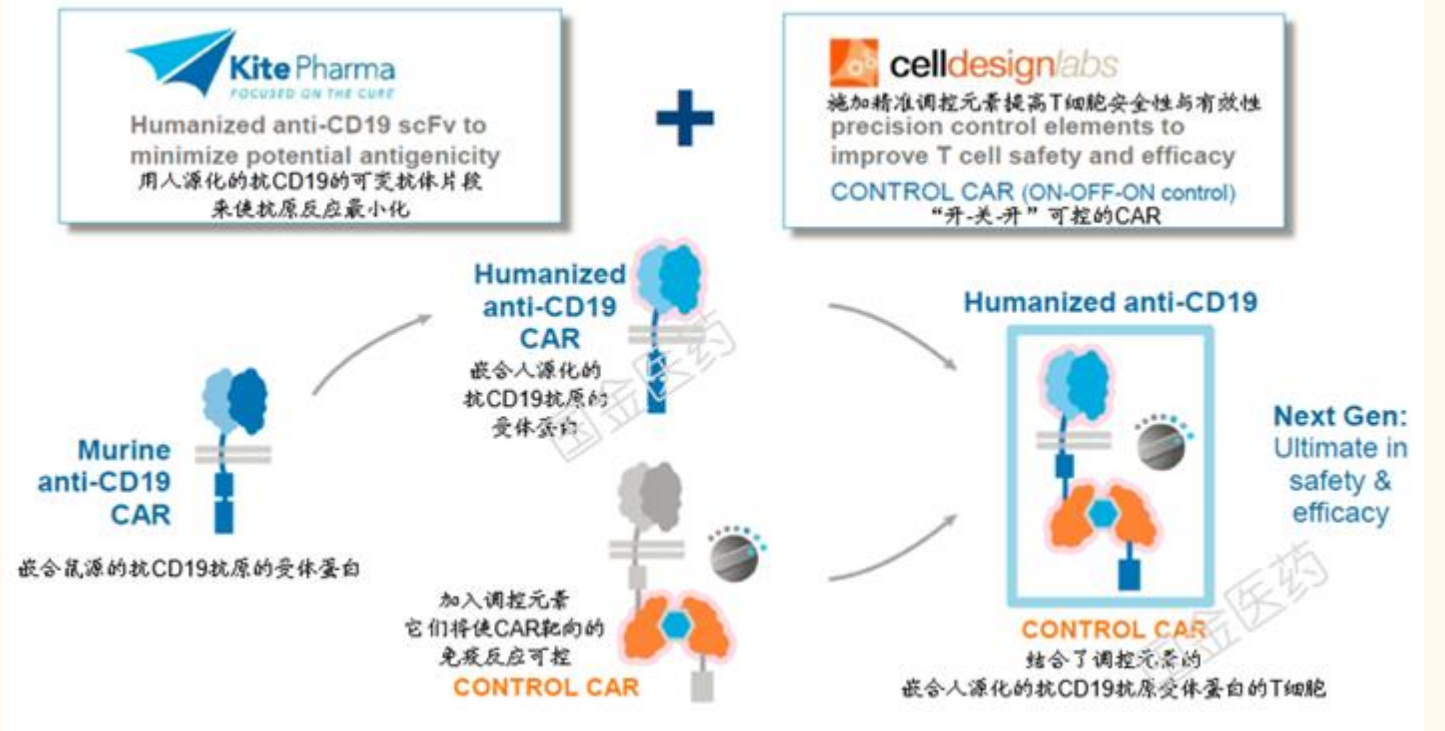
图表 80: Kite 制药最近期的临床试验项目计划

KITE-796	KITE-585	KITE-718	KITE-439
CAR	CAR	TCR	TCR
C-type lectin-like molecule-1 (CLL-1)	B cell maturation antigen (BCMA)	MAGE A3/A6	HPV-16 E7 oncoprotein
AML	MM	NSCLC & Bladder Cancer	Cervical Cancer & HNC
IND 2018	IND 2017	FILED	IND 2018

来源: 公司公开资料, 国金证券研究所

- 公司在 2017 年初的 JP 摩根大会上, 发布了对 Kite 制药的第三代-更安全、更可控 CART 的展望。

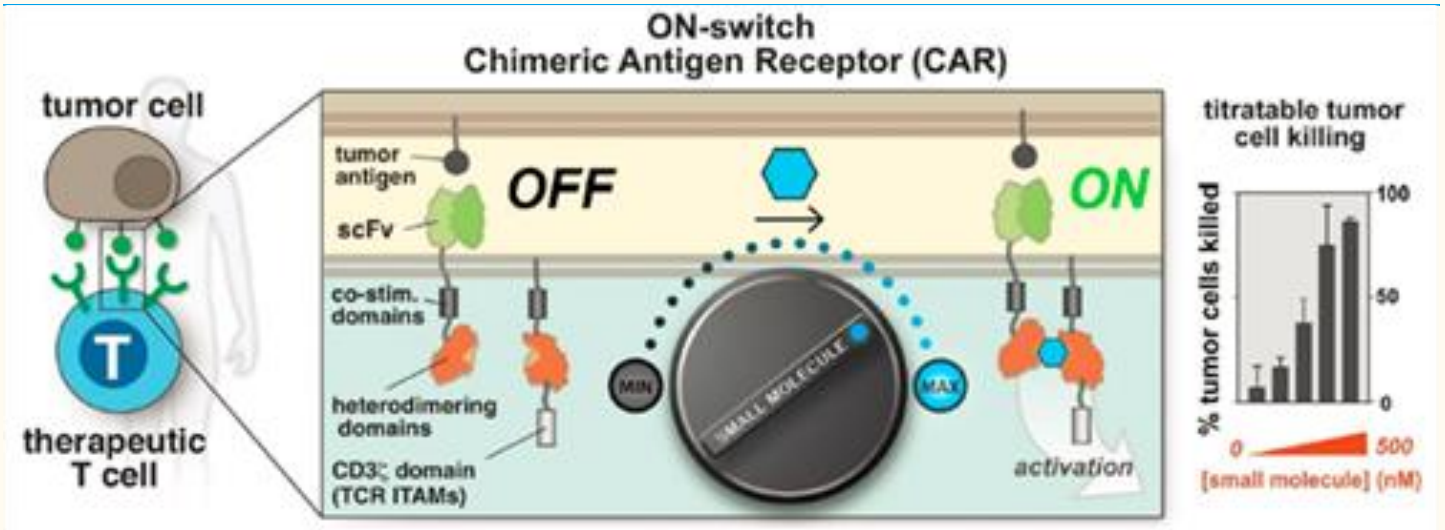
图表 81: Kite 制药的下一代-更安全、更可控 CART-工程图示



来源: 公司公开资料, 国金证券研究所编译

- 我们的观点：对 CART 疗法免疫反应过程的调控尝试或可提高安全性与疗效；不过，复杂的设计与过程也会匹配更多风险点，也需谨慎看待；我们较积极的猜想是，产品的适度综合性也提高了专利壁垒的构建。

图表 82: Kite 制药对于下一代 CART 的可控设计



来源：国金证券研究所

- 合作开发模式：前文所述公司背景及其与美国国家癌症研究院等的得天独厚的深入合作，使得公司对于细胞肿瘤免疫疗法领域的众多领先技术具有捷足先登的优势。
- 除了在获得领先技术方面的研究资源优势，公司在全球的临床与市场开发的合作也已快速展开：公司抢先布局了全球最多人口的中国与亚洲的重要阵地日本，分别在 2017 年 1 月 10 日、5 日，以其全资子公司与中国复星医药、日本第一三共（第一制药与三共株式会社）设立合作新公司。

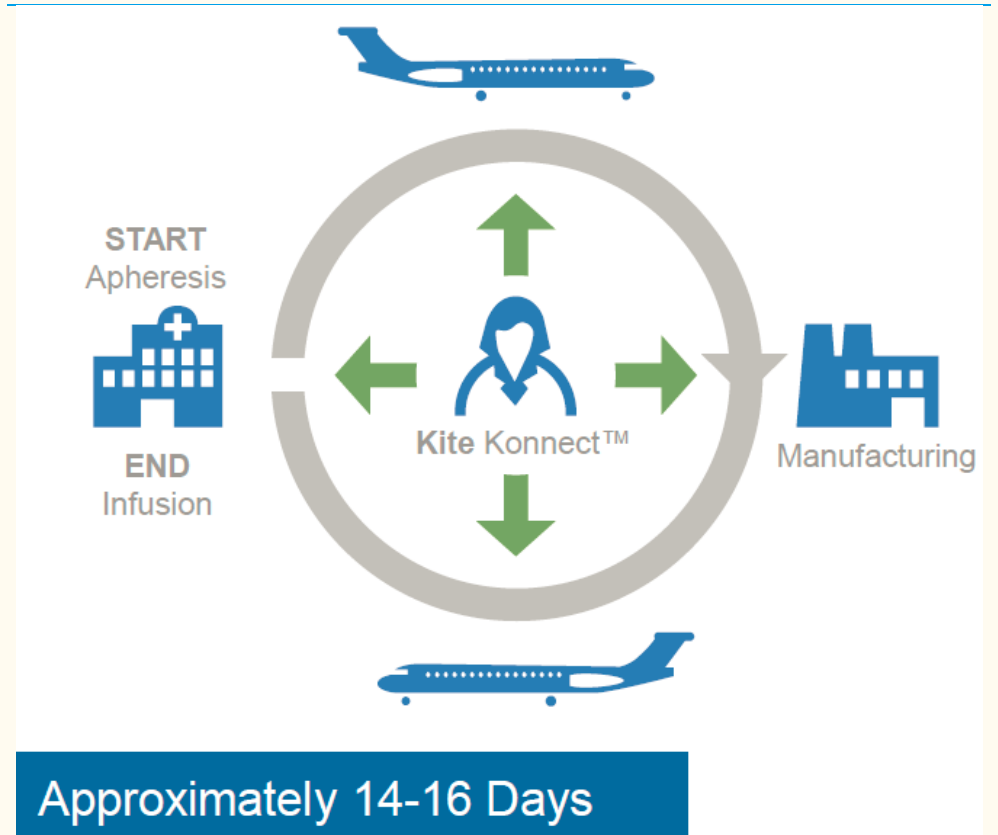
图表 83: 协同平台的典范-凯特的全球化研发联合与转化布局



来源：公司公开资料，国金证券研究所

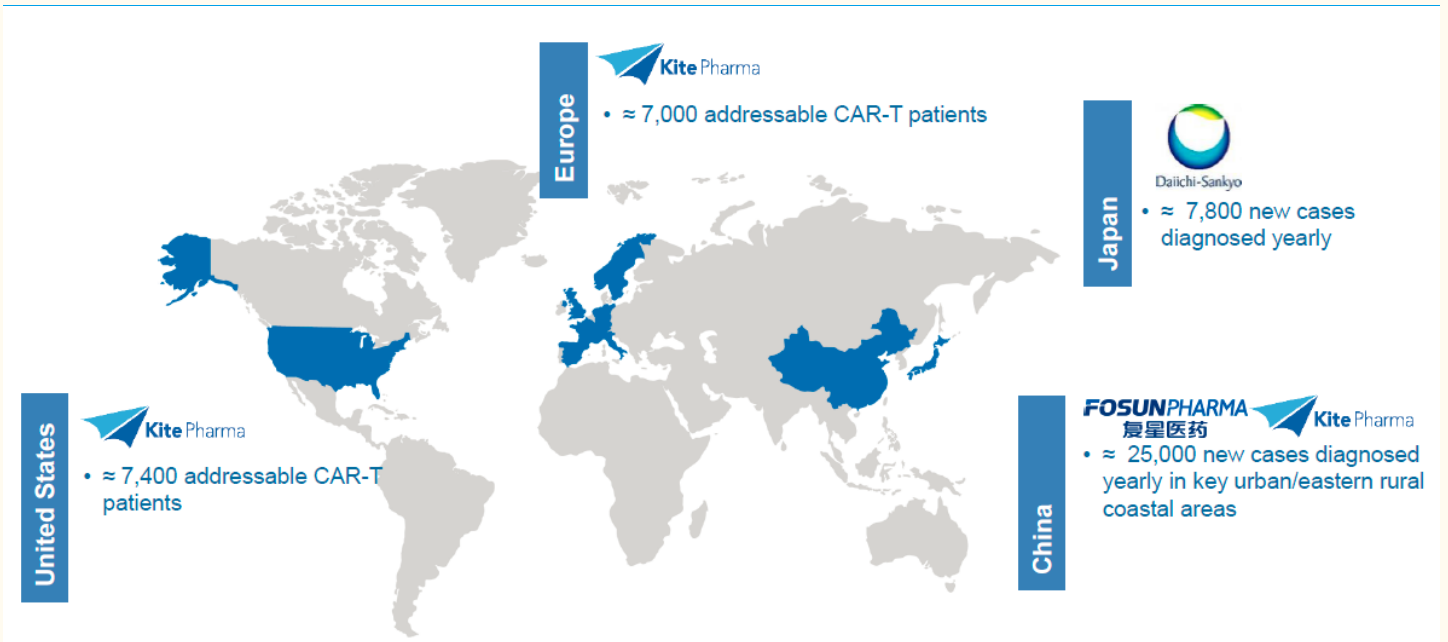
- 在 KTE-C19 的全球 22 地多中心临床试验同时完成的过程中，公司的产业化制备与细胞冷链供应链的掌控能力也得到了早期的验证。

图表 84: 从病人入院、提前制备、回注完成大约需要 14-16 天



来源：公司公开资料，国金证券研究所

图表 85: Kite 制药的 CART 全球转化蓝图

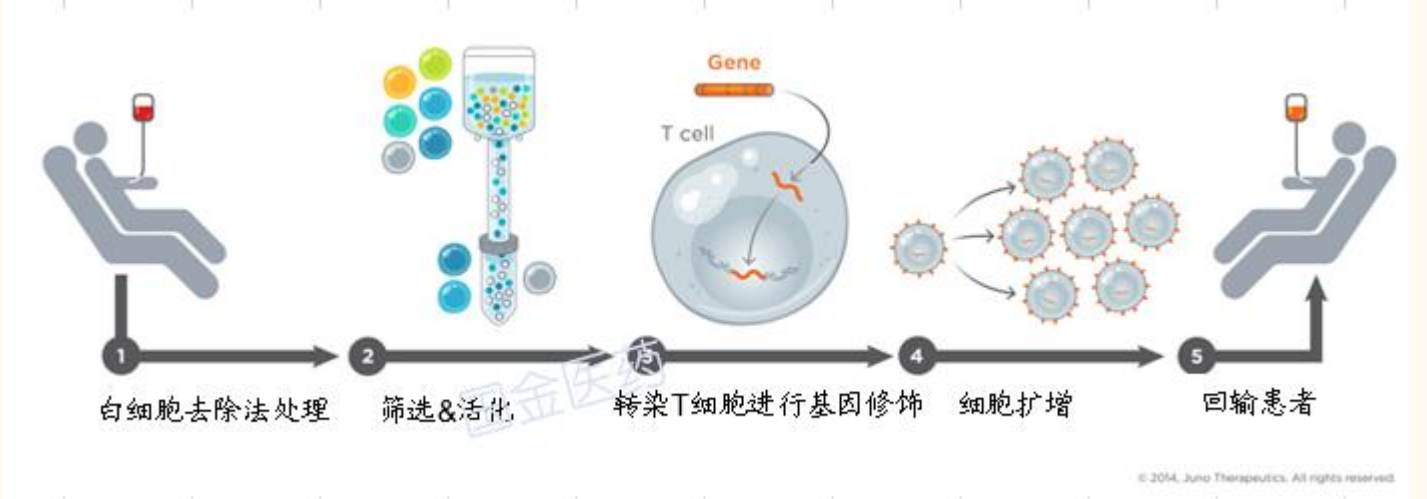


来源：公司公开公开资料，国金证券研究所

Juno Therapeutics(JUNO.O), CARs 和 TCRs 领先者

- **JUNO 概况:** 这是一家与前文 Kite 制药类似的、专注细胞肿瘤免疫疗法的临床阶段的公司; 2013 年成立于美国特拉华州, 2014 年底在纳斯达克上市, 现有员工 553 人; 主要研发平台也是 CAR-T 和 TCR-T 两块; 由于 2016 年在研 JCAR015 出现两例死亡病例, 股价受挫, 目前市值 25 亿美元, 过去一年跌幅高达 43%; 但受到近期同行申报 CART 疗法上市的提振, 2017 年 1 月 1 日迄今涨幅也有 26%。

图表 86: JUNO 展示的过继 T 细胞疗法流程



来源: Juno 官网, 国金证券研究所

- **JUNO 看点:** 作为全球 CART 疗法的第一阵营 (曾经市值高达 50 多亿美金, 后因临床试验不良病例事件而腰斩), 将会充分享受随着诺华与 Kite 制药的升温而带来的**板块效应**, 而公司本身领先的技术、充足的开发经验、有力的合作伙伴、丰厚的在研管线也将为公司**未来突破带来较大的确定性**。
 - **业内领军的创始合伙人确保了公司战略方向与技术成果来源。**
 - ✦ James Allison 博士, 德克萨斯大学安德森免疫学学院癌症中心主任, 2014 年 2 月初获得美国国家癌症研究基金会(NFCR)圣·乔奇癌症研究创新奖; 3 月 27 日, 因其发现了免疫检测点封锁方法并成功剑气应用到癌症的免疫疗法中而获得“小诺贝尔”奖之称的“盖尔德纳国际奖”; 12 月 19 日, 其参与创立的 JUNO 公司在纳斯达克上市。
 - ✦ Hans E. Bishop 博士, 作为公司的联合创始人, 一个化学家与药监局工作经历的职业经理人, 现任总裁与董事; 在 2016 年接受新闻采访时表示, 公司早期的科技来源是购买大学教授的专利, 这些教授现在也是 Juno 的科学联合创始人。
 - **反面的经验:** 因脑水肿死亡的不良反应病例, JUNO 大概率会放弃以 CD28 为共刺激区域的 JCAR015 临床试验项目, 而**转为主攻以 4-1BB 为共刺激区域、慢病毒为载体的 JCAR017 项目**;

图表 87: JUNO 由 JCAR015 转向 JCAR017 临床试验

	JCAR015	JCAR017
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB
Cells	T cells selected	Defined composition (1:1 ratio of CD4 / CD8)
Manufacturing	Key steps automated and functionally closed	Process design to deliver more naive and quiescent cells
Viral Vector	Gamma	Lenti

来源: JUNO, 国金证券研究所

图表 88: JUNO 最有潜力治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 JCAR017 临床数据

NHL: Potential Best-in-class Profile

Potential to differentiate on efficacy and safety

JCAR017 in DLBCL⁽¹⁾ (NCT02631044)

	Dose Level 1 5*10 ⁷ N=19 – 22	Dose Level 2 1*10 ⁸ N=2 – 3
ORR	16/20 (80%)	2/2 (100%)
CR	12/20 (60%)	2/2 (100%)
CR at 3 months	8/19 (42%)	n/a
Severe Cytokine Release Syndrome	0/22 (0%)	0/3 (0%)
Severe Neurotoxicity	3/22 (14%)	0/3 (0%)

Patient Characteristics

ECOG 0-2 status
Relapsed and chemorefractory
Median of 4 lines of prior therapy

Safety

No prophylactic use of safety medications in protocol

Goal » JCAR017 NHL registration trial to initiate in 2017 with approval as early as 2018

(1) Investigator-reported data as-of November 23, 2016 cut-off date. Includes fludarabine and cyclophosphamide conditioning regimen. Efficacy data at dose level 1 includes 19 patients with r/r DLBCL and one patient with follicular lymphoma grade 3B, which is biologically similar to DLBCL. One of these DLBCL patients was not yet evaluable at three months. Safety data for dose level 1 also includes two patients with mantle cell lymphoma. One patient at dose level 2 was evaluable for safety but not yet evaluable for efficacy. Other treatment-emergent adverse events, whether or not treatment related, occurring in at least 25% of these patients included fatigue, CRS of any grade, and decreased appetite.

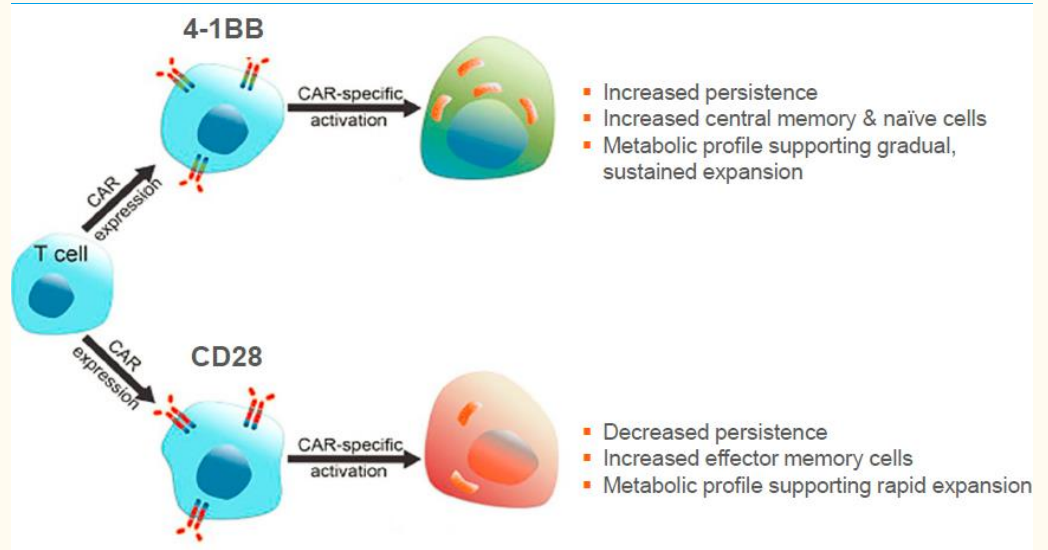
CR = complete response; PR = partial response; ORR = CR + PR



来源: 公司公开资料, 国金证券研究所

相对于 CD28 共刺激区域, 4-1BB 具有更多优势, 比如持久性, 激发的免疫反应更温和等。

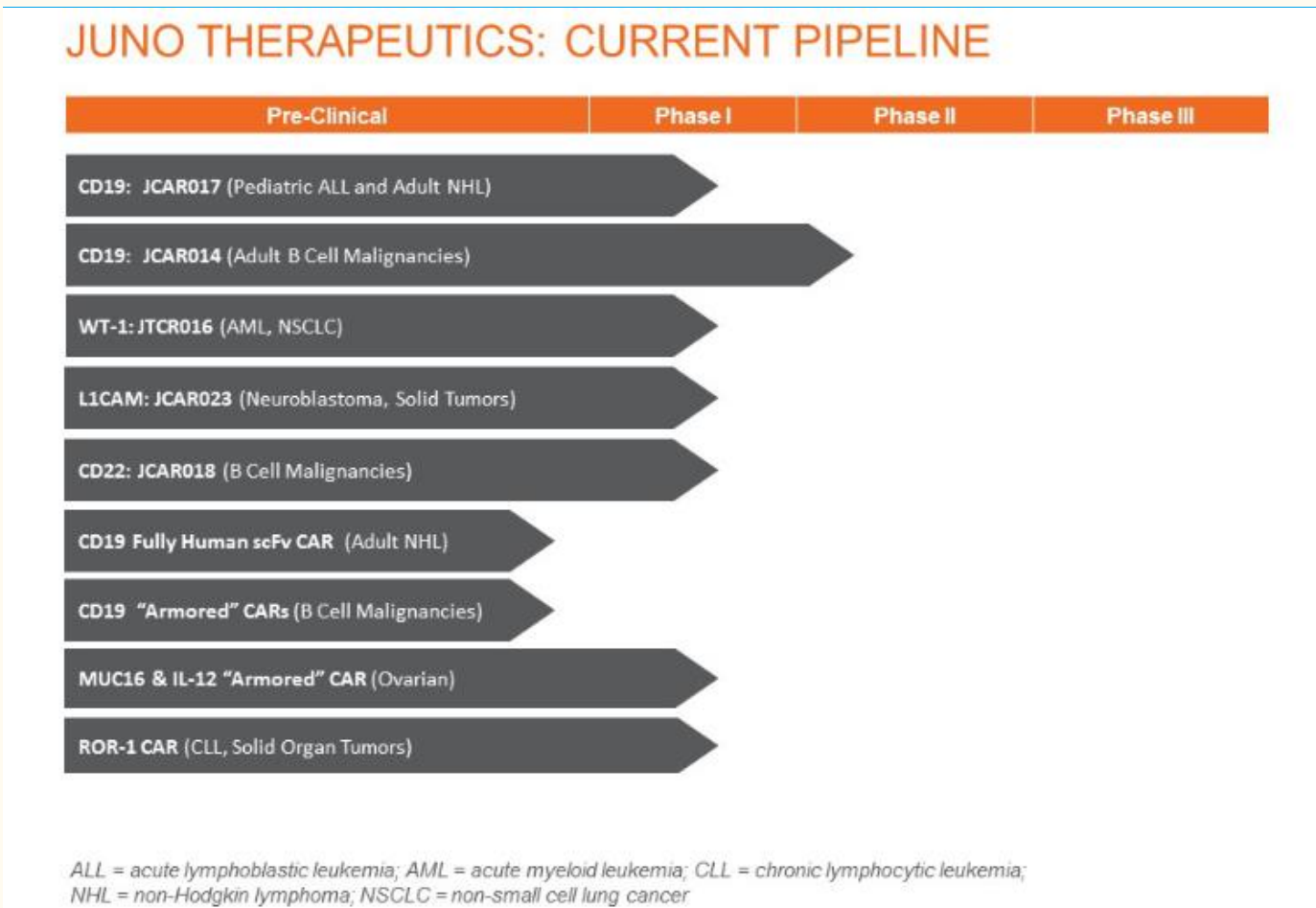
图表 89: 4-1BB vs CD28 -更持久、更温和



来源: JUNO, 国金证券研究所

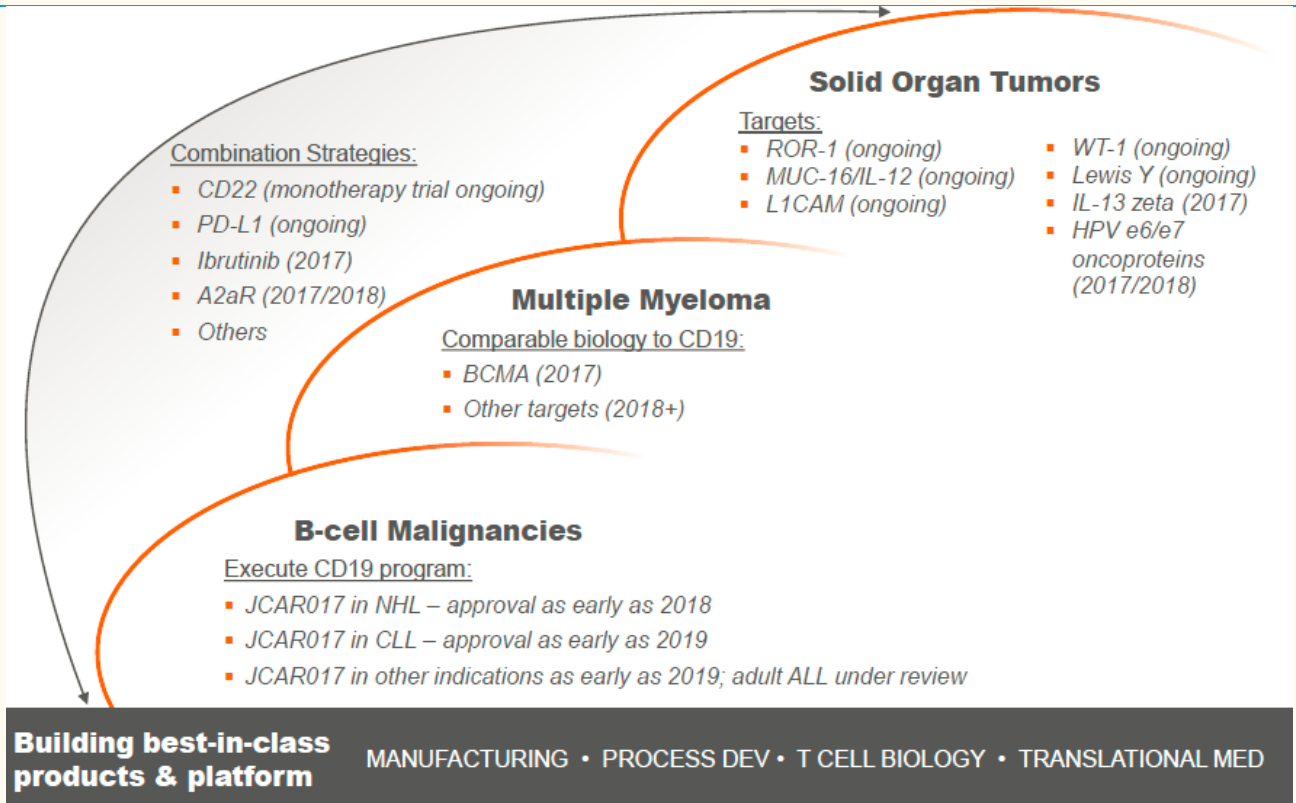
- **充足的在研管线:** 基于公司较早的起步、强力的研发团队以及充足的在研管线, 我们认为, 公司在近年、继诺华、Kite 制药之后获得自己 CART 疗法的上市也是较大概率的事件。

图表 90: JUNO 的在研管线



来源: Juno 官网, 国金证券研究所

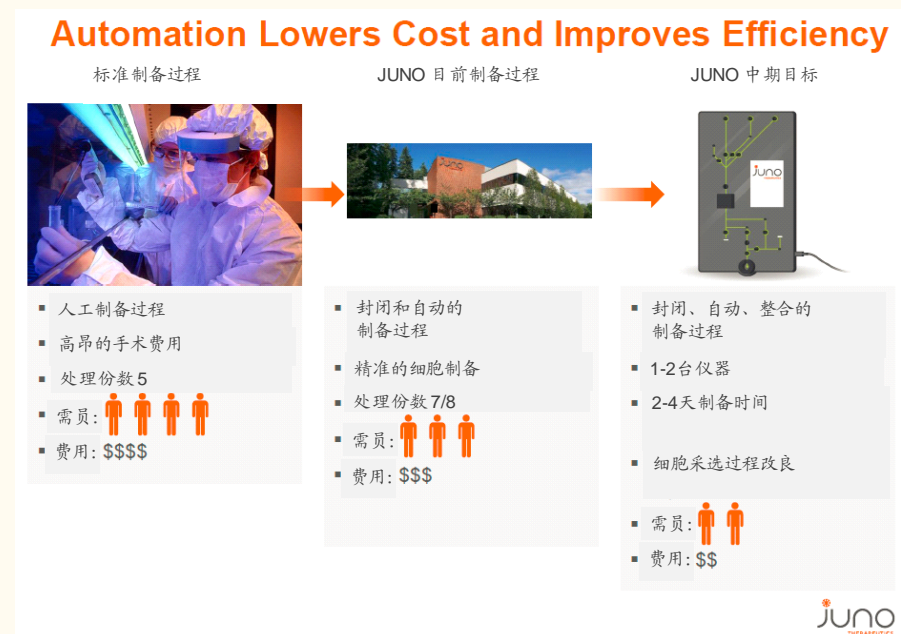
图表 91: JUNO 在研管线与预期日程



来源: JUNO, 国金证券研究所

目前, 全球试验阶段的 CART 都是手工制备, 而未来一旦获批上市进入临床应用, 自动化将是行业的发展方向之一; 这里面, 高标准的专业设备制作商将会是新兴标的 (可以关注自动化细胞分离设备商 Cesca 纳斯达克代码 KOOL)。

图表 92: 全自动降成本、提高效率是未来方向



来源: JUNO, 国金证券研究所编译

复星医药 (600196.SH)，携手 Kite 进入免疫疗法第一阵营

- 虽然细胞治疗仍处于临床研究阶段，暂时无法收费，但国内医药巨头也开始筹谋在先，准备在未来的细胞治疗领域争得先机。复星与 KITE、药明康德与 JUNO 的合作，就是典范。
 - **复星与 KITE 合作：**2017 年 1 月 10 日，复星医药公告，复星出资 2000 万美金占合资公司 50% 股权但享有 60% 的可分配利润，KITE 以技术作价享有 50% 股权。新公司成立后，复星医药出资 4000 万美金用于支付相关专利及技术费用。新公司将获得 Kite 就其研发的 KTE-C19（一种向自体 T 细胞转导靶向人 CD19 的嵌合抗原受体用以治疗 B 细胞淋巴瘤及白血病的细胞治疗产品）于中国的商业化权利以及后续产品（即 KITE-439 及 KITE-718）授权许可的优先选择权；新公司将根据 KTE-C19 的研发进展及市场情况向 Kite 支付 3,500 万美元的里程碑付款；新公司就后续产品（即 KITE-439 及 KITE-718）将支付给 Kite 的全部费用（包括许可费以及全部里程碑付款，不包括销售提成）预计为 14,000 万美元。
 - **强强联合增益复星竞争力：**复星以合资公司的形式获得 KITE 公司的核心产品的国内权益，一方面可以获得其先进研发技术，另外一方面可以依靠 KITE 提高在生物细胞制品领域的生产技术，保证可以顺利商业化。从交易价格来看，整体三个产品对应适应症每年的新发病人估计 70 万人，且皆为未满足的临床需求，估计潜在市场巨大。相对角度而言，KITE 在 2017 年初与日本 Daiichi Sankyo 签署合作协议，后者负责 KET-C19、KITE-718 在日本的推广，该交易首付款 5000 万美金，后续研发和商业化里程碑付款不超过 2 亿美金。同时 KITE 享有产品个位数的销售分成。所以不论从绝对还是相对角度来开，该笔交易都是强强增益。
 - 复星通过该笔并购再次显示出公司在医药行业的深刻见地和强有力的项目筛选、并购及整合的能力。通过内生强劲增长、外延并购整合，公司在单抗、医疗服务、细胞治疗等诸多领域实现了跨越式发展，进入行业第一梯队，也证明了管理团队的优秀。同时子公司复宏汉霖在 biosimilar 的基础上也在积极进行创新药的研究，后期的 PD-1、PD-L1 等免疫检查点抑制剂可以和细胞治疗联用，增强公司的竞争力。

药明康德 (A 股拟上市)，联合 Juno，CRO 巨头强势回归

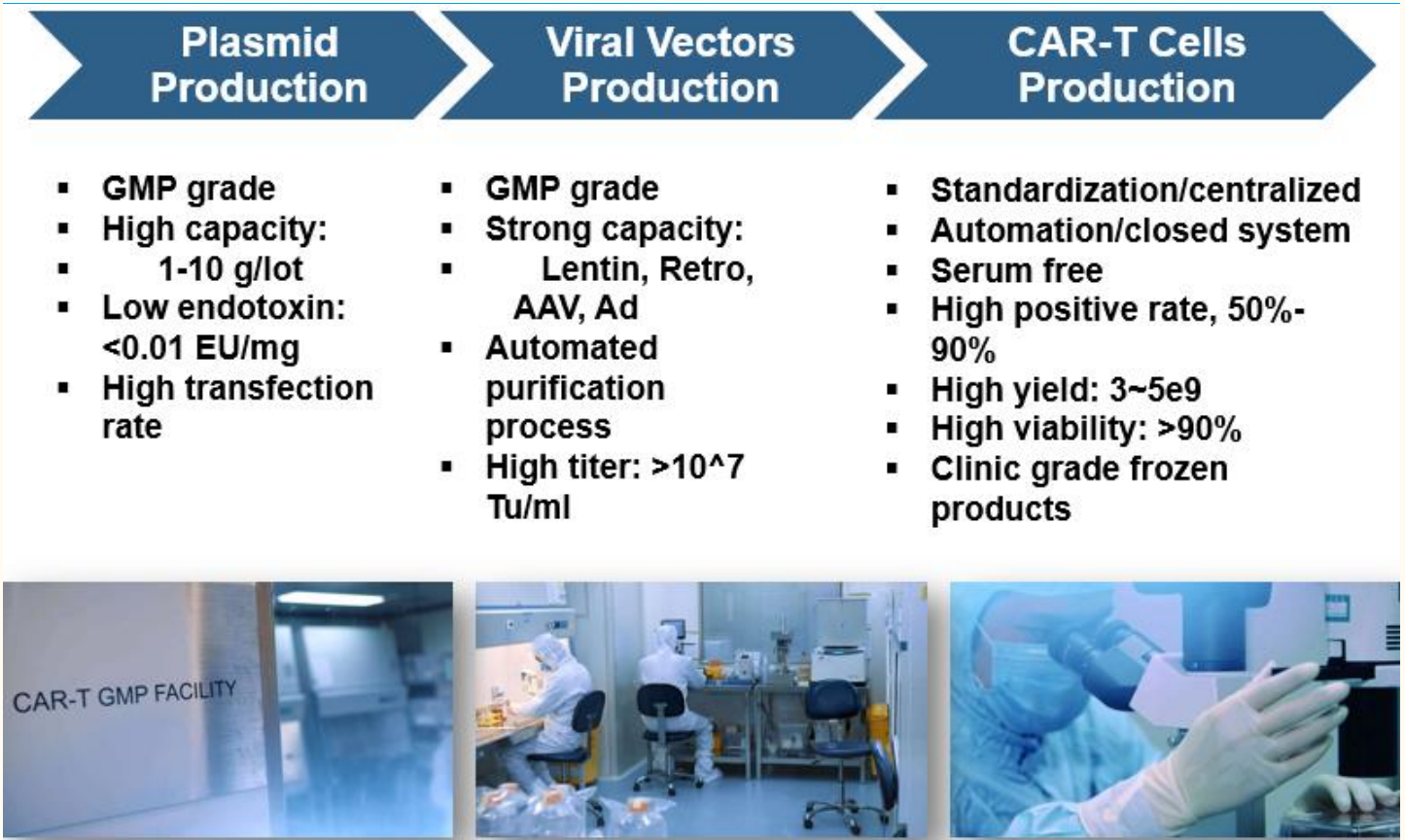
- 据药明康德官网，2016 年 4 月，全球肿瘤细胞免疫疗法的领军企业 Juno Therapeutics (NASDAQ: JUNO) 与药明康德，共同宣布在中国建立上海药明巨诺生物科技有限公司 (JW Biotechnology Co. Ltd)，双方将结合 Juno 世界领先的嵌合抗原受体技术 (CART) 和 T 细胞受体 (TCR) 技术，以及药明康德世界一流的研发生产平台及公司丰富的中国本地市场经验，联合打造中国领先的细胞疗法公司，为血液肿瘤和实体肿瘤病人开发创新的细胞免疫疗法。李怡平 (James Li) 先生被任命为药明巨诺公司首席执行官，李先生是药明巨诺联合创始人，之前曾担任凯鹏华盈合伙人以及安进中国公司总经理。
- 根据协议，药明康德和 Juno 公司将对新成立的药明巨诺拥有同等股权。药明巨诺实现发展里程碑后有权选择 Juno 产品线在中国进行开发和商业化；为此 Juno 公司将获取相应预付款或相当股权、里程碑款以及销售提成。
- 李革博士将担任药明巨诺公司董事长，公司董事会成员包括李怡平，Hans Bishop，Juno 首席财务官及公司业务发展负责人 Steve Harr，以及药明康德首席财务官兼首席投资官胡正国。
- 此外，李怡平 (James Li) 被任命为药明巨诺公司首席执行官，其也是药明巨诺联合创始人，之前曾担任凯鹏华盈合伙人以及安进中国公司总经理

我们关注的其他 CART 与干细胞相关公司

西比曼 (CBMG.O)，唯一纳市主板上市的中国细胞治疗公司

- 我们关注于 2014 年在美国纳斯达克主板上市西比曼生物科技有限公司 CBMG，这是当前在纳斯达克上市的唯一的中国本土细胞治疗生物科技公司。
- 当复星与 KITE、药明康德与 JUNO 强强联合，中国巨头看中的是国际 CART 先行者的领先技术，而后者看中的除了合作者在中国的龙头地位、研发与资金实力，更是看中了**人口众多的中国的巨大的未被满足的医疗需求的市场**；而**西比曼**，是美国纳市主板上市经受相比 A 股市场更严格监管与本身拥有国际规范，又研发、临床试验以及制备生产在医疗机构渠道与可招募患者群更众多的中国本土的跨国平台企业，在同一个企业自身就实现了**中国优势与美国规范的对接**。
- **制备的规范性，是细胞治疗产业化的一个瓶颈点**。由于目前所有企业都还在临床试验阶段，这个瓶颈暂时不会显现；而一旦第一个 CART 疗法在美国上市，我们相信，中国也将很快进入产业化阶段，那么，提前在产业化瓶颈点上早有布局的企业，将是我们重点关注的标的。在我们近期组织的对于西比曼公司在上海漕河泾细胞制备车间的联合调研中，我们了解到，公司目前 2 大平台：干细胞、免疫细胞治疗平台，干细胞已经进入相对成熟阶段，免疫细胞上升快-投入也大。
 - ✚ 公司目前有完全按照 FDA 标准于 2012 年在上海漕河泾建立的 4500 平方左右 GMP 车间，2017 年底前会搬到张江约 1 万多平米的自己的整栋楼，有研发和自己的 GMP 厂房。公司无锡的 GMP 厂房已经通过验收，马上可以开始运行了。
 - ✚ 目前公司的生产技术平台有无锡干细胞基地，上海基因和细胞治疗的研发与生产总部。无论是干细胞还是免疫细胞，公司产品是国内已经进入**冰冻制剂产业化**了，这在国内还是比较罕见的。
 - ✚ 在保障标准化产业化方面，在国内做好适合细胞制备的 SMP /SOP 还是非常艰难的，公司从 2012 年启动管理系统以来，已经有 **1200 多套的 SOP 在运作**。
 - ✚ 以 CART 产业化为例，只有制备了好的质粒 plasmid → 实现了成功的转载 → 才能制备最终高效的 CAR-T 细胞。

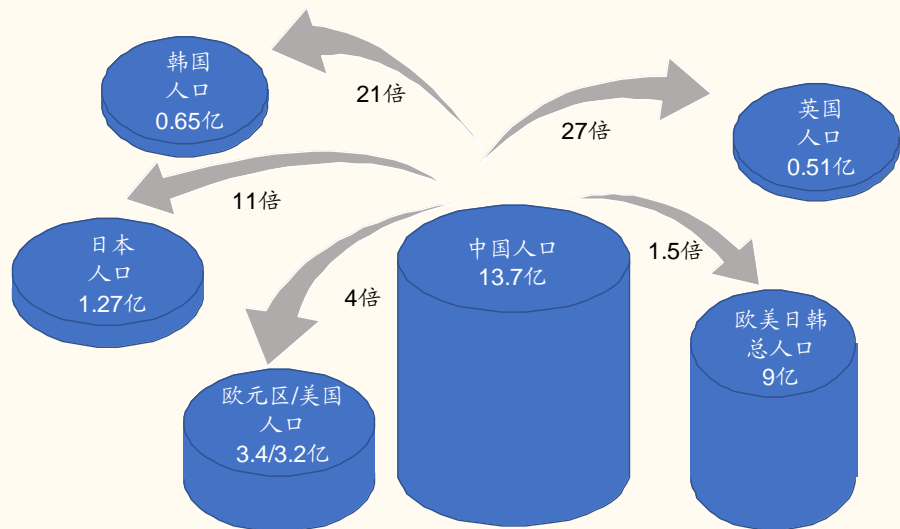
图表 93: CBMG 的 CART 生产流程



来源: CBMG 公开资料, 国金证券研究所

- 尽享中国优势, 人口红利、成本优势、消费增力。临床研究资源, 从来都是全球参与生物医药领域竞争者的重要资源; 由于西比曼本身立足中国, 与国内各大城市主要细胞治疗机构有长期牢固的合作渠道, 这为公司临床试验的招募展开以及后续推进都提供了较大优势。

图表 94: 中国人口 13.7 亿是欧美韩日总和的 1.5 倍-Unmet 医疗需求巨大

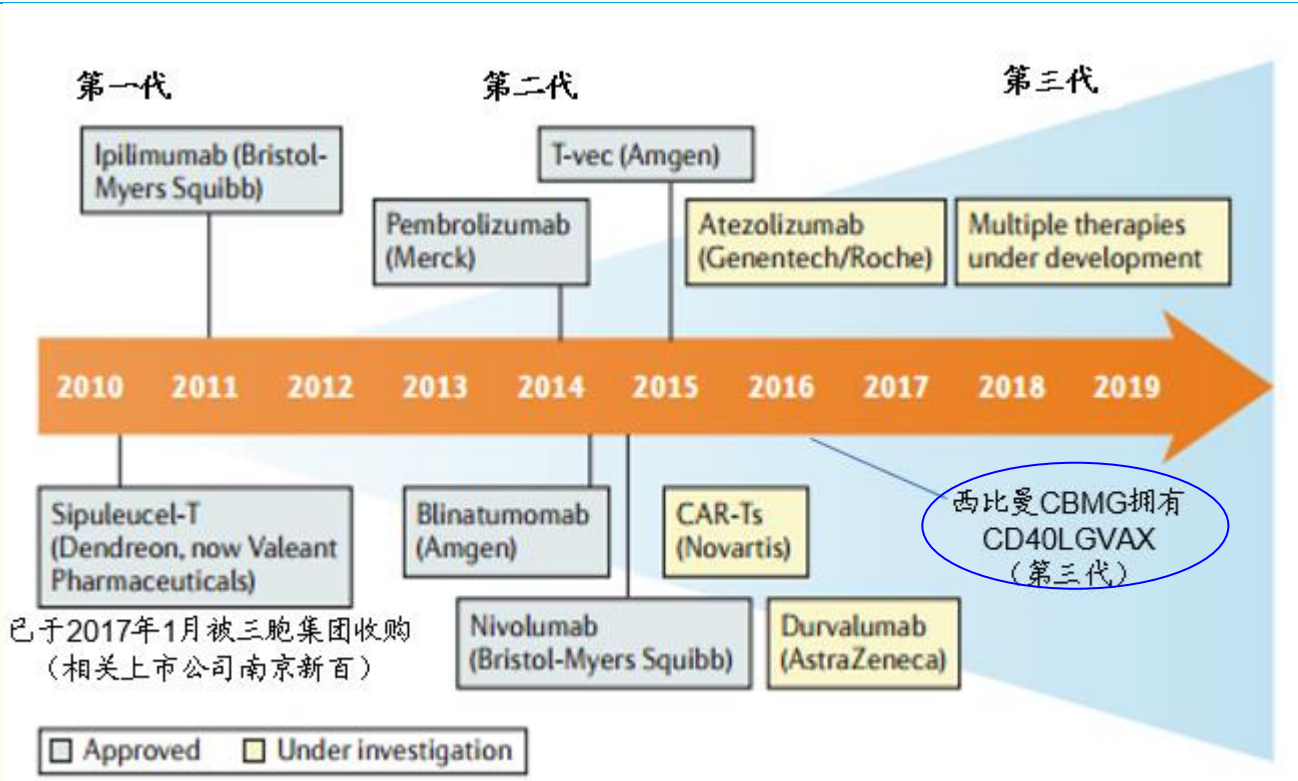


来源: Wind, 国金证券研究所绘制

- CART、GVAX、干细胞, 在研管线突破潜力大。公司研发产品线包括治疗肿瘤的免疫细胞开发平台和治疗退行性疾病的干细胞开发平台。肿瘤免疫治疗平台覆盖 CAR-T、肿瘤治疗性疫苗技术, 用于开发治疗

急性 B 淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤以及晚期肺癌等实体瘤的细胞治疗产品。干细胞平台覆盖治疗膝骨关节炎、软骨损伤等退行性疾病的产品开发。

图表 95: 近年来三代肿瘤免疫治疗药物的历程



来源: Nature Reviews Drug Discovery, 国金证券研究所

- 西比曼在 2016 年 11 月 29 日宣布, 其专利拥有的 CART 治疗非霍奇金淋巴瘤的 I 期临床研究已经启动。此临床研究的病人招募已开展, 预计在 2017 年上半年内完成, 如临床数据结果达到预期, II 期临床研究将会随即开展。
 - 此项 CARD-1 的 I 期临床研究是与江苏省人民医院合作, 是利用西比曼专利拥有的靶向 CD19 的 CAR-T 技术 C-CAR011, 对难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的试验与或将首家获批上市的 KITE 的 KTE-C19 是非常类似的。在应答率等数据方面, 西比曼目前的试验结果是弱于 KITE 的; 但是从未来生产、制备过程的全程自产, 可能在成本上构建较大优势。(美国的细胞制备产业比中国发达许多, 专业分工, 但也导致了研发企业追求试验效率而不去未来自己产业制备方面投入的弱项)
 - 我们关注公司在 CART 与干细胞治疗领域丰富的在研管线, 在国内紧锣密鼓的鼓励创新的药审改革环境下, 或将有超预期的突破。

图表 96: 西比曼 CART 在研管线

	TECHNOLOGY	INDICATION	PRE-CLINICAL	PHASE I	PHASE II
CAR-T	C-CAR011 (anti-CD19)	DLBCL	██████████		
		ALL	██████████		
	Anti-CD20 CAR	CLL & NHL	██████████		
	CD20-CD19 Bispecific CAR	CLL & NHL	██████████		
	BiCAR (undisclosed)	AML	██████████		
	PD-1 KO CAR (undisclosed)	Heme Malignancies	██████████		
		Solid Tumors	██████████		
	Anti-CD30 CAR	HL	██████████		
	Anti-CD22 CAR	Heme Malignancies	██████████		
	Anti-EGFR CAR	Multiple Solid Tumors	██████████		
GVAX Vaccine (CD40L)	Dendristim™ Combo	Advanced NSCLC	██████████		

ALL = acute lymphoblastic leukemia
CLL = chronic lymphocytic leukemia
KO = knockout

AML = acute myeloid leukemia
DLBCL = diffuse large b-cell lymphoma
NSCLC = lung adenocarcinoma

BiCAR = bispecific CAR
HL = Hodgkin lymphoma

7



来源: CBMG, 国金证券研究所

图表 97: 西比曼干细胞在研管线

	TECHNOLOGY	INDICATION	PRE-CLINICAL	PHASE I	PHASE II	PHASE III
haMPC	ReJoin® (Autologous)	KOA	██████████			
	AlloJoin™ (Allogeneic)	KOA	██████████			
	Allogeneic	COPD	██████████			

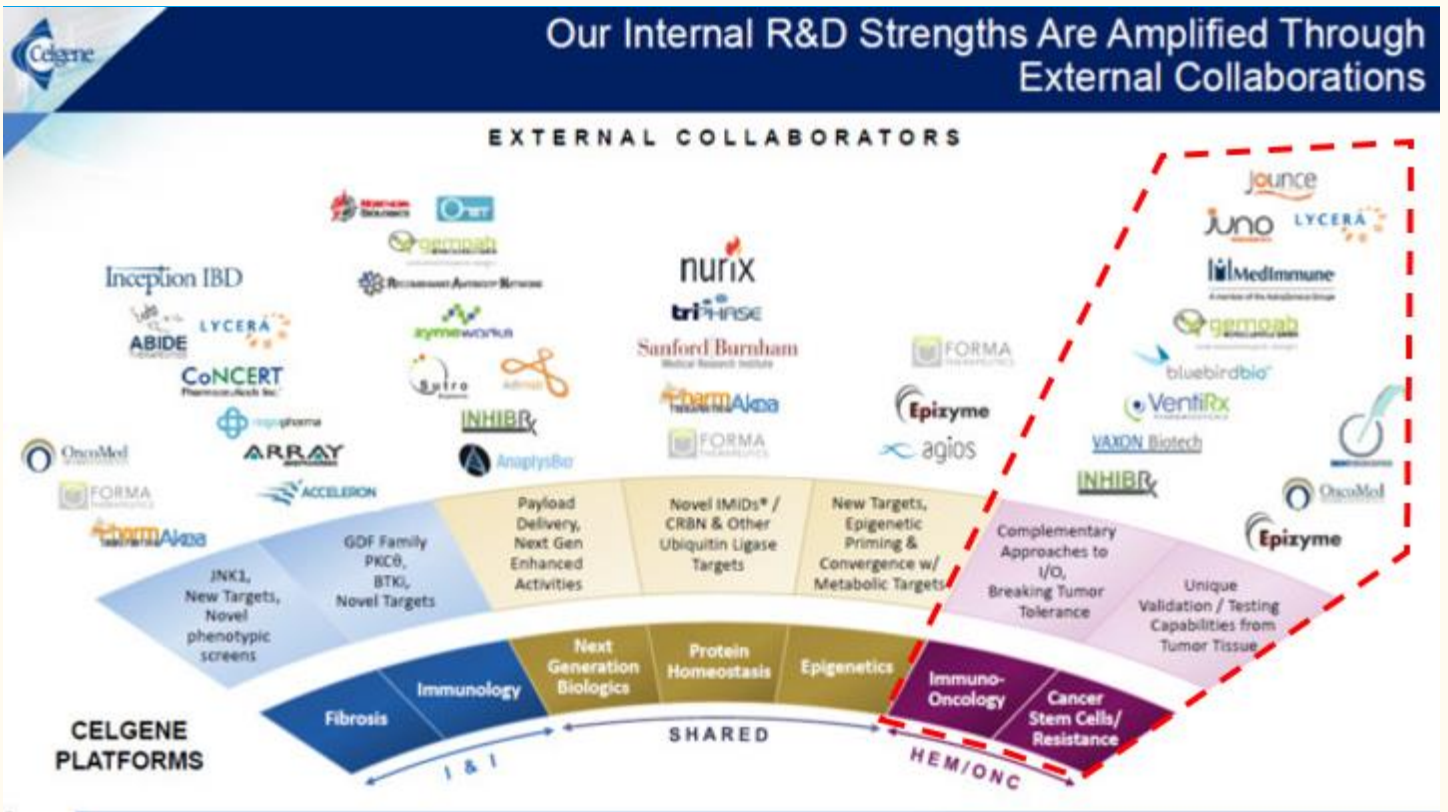
来源: CBMG, 国金证券研究所

新基医药 (CELG.O), 布局细胞治疗的撒网智者

- 新基医药在细胞治疗领域的看点, 是其广撒网 VC 式合作模式, 任何一项其参与投资的项目获得成功, 都将给公司带来很大收益。
- 公司概况: 新基创立于 1980 年, 最初只是塞拉尼斯公司的一个部门。不过, 随着塞拉尼斯公司在 1986 年与美国 Hoechst 公司合并, 新基脱离集团成为一家独立的生物制药公司; 1998 年 7 月, 公司获得 FDA 批准销售用于中度到重度麻风结节性红斑 (ENL) 皮肤表现的急性治疗、以及预防控制 ENL 皮肤表现复发的维持治疗的沙利度胺 (THALOMID®); 2000 年 8 月 31 日, 新基凭借市售产品完成了与致力于研发疾病相关基因控制药物 Signal 制药公司的合并; 2006 年 5 月, 新基获准 THALOMID® 与地塞米松合用, 治疗新诊断出的多发性骨髓瘤患者。

- 公司是 1987 年在纳斯达克上市的老牌生物医药公司，目前市值近千亿美元；现有员工 7132 人；历年营收百亿美元以上，净利润 20 亿不到；2016 年度营收与净利同比皆超过 20% 以上；现有核心品种：来那度胺、泊马度胺、阿普斯特(Otezla)。
- **VC 式细胞领域项目投资：**公司本身在免疫疗法上的成功药物经验，在加上投资合作来获得一些最新技术，使得公司分享行业突破成为可能，在 2016 年，公司投资了蓝鸟生物公司 (Bluebird Bio) 用于复发性/难治性多发性骨髓瘤的抗 BCMA 嵌合抗原受体 T 细胞候选药物 BB2121。在 11 月，Celgene 公司与 Jounce Therapeutics 公司签署了一项为期五年的免疫肿瘤学合作，其中包括 JTX-2011，这种可诱导的 T 细胞共刺激因子和多达四种针对 B 细胞、T 调节细胞的早期免疫疗法肿瘤相关巨噬细胞。其他公司在干细胞及免疫细胞疗法投资合作见下图红色虚线框内所示。

图表 98: 新基医药(Celgene)在细胞治疗领域的广泛合作



来源：公司公开资料，国金证券研究所

Collectis (CLLS.O)，首个 FDA 批准临床的通用型 UCAR-T

- **Collectis S.A. 的看点，是全球首个 FDA 批准进入临床试验的通用型（异体来源产业化制备的）UCAR-T 疗法；**这样，不但可以缩短患者治疗时间（制备时间节省了，这对于中晚期病人的救命可能是至关重要的），还可以打破细胞疗法的制备瓶颈，进行规模量产，将是细胞治疗行业发展里程碑式的突破。
- **公司概况：**法国生物科技公司，成立于 2000 年初，主要采用其自身专利的开创性基因编辑技术开发肿瘤免疫治疗产品。公司于 2015 年在欧洲股票交易市场上市，目前市值近 8 亿美元。
- **异体 CART：**公司独有专利的 CAR-T 与前文所述公司不同，是通过把同种异源的供体细胞进行基因编辑后给受体患者使用；2014 年，制药巨头辉瑞与公司达成了关于 CAR-T 疗法的合作协议。

- 2017年2月7日，公司宣布其通用型 CAR-T 疗法 UCART123 获得美国 FDA 批准，进入临床试验。这也是全球首个 FDA 批准临床试验产品。
 - UCART123 是利用公司自由的 TALEN 技术，针对 CD123 靶点的异体来源的 T 细胞编辑；CD123 在急性骨髓性白血病（AML）细胞和浆样树突状细胞瘤（BPDCN）细胞上有高表达；
 - 临床试验分为两部分，针对 AML 的适应将由威尔康奈尔医学院（Weill Cornell）临床与转化白血病项目负责人 Gail Roboz 博士负责；而针对 BPDCN 的试验，将由 MD 安德森中心白血病发的科学家负责。

图表 99: Cellectis 在研管线

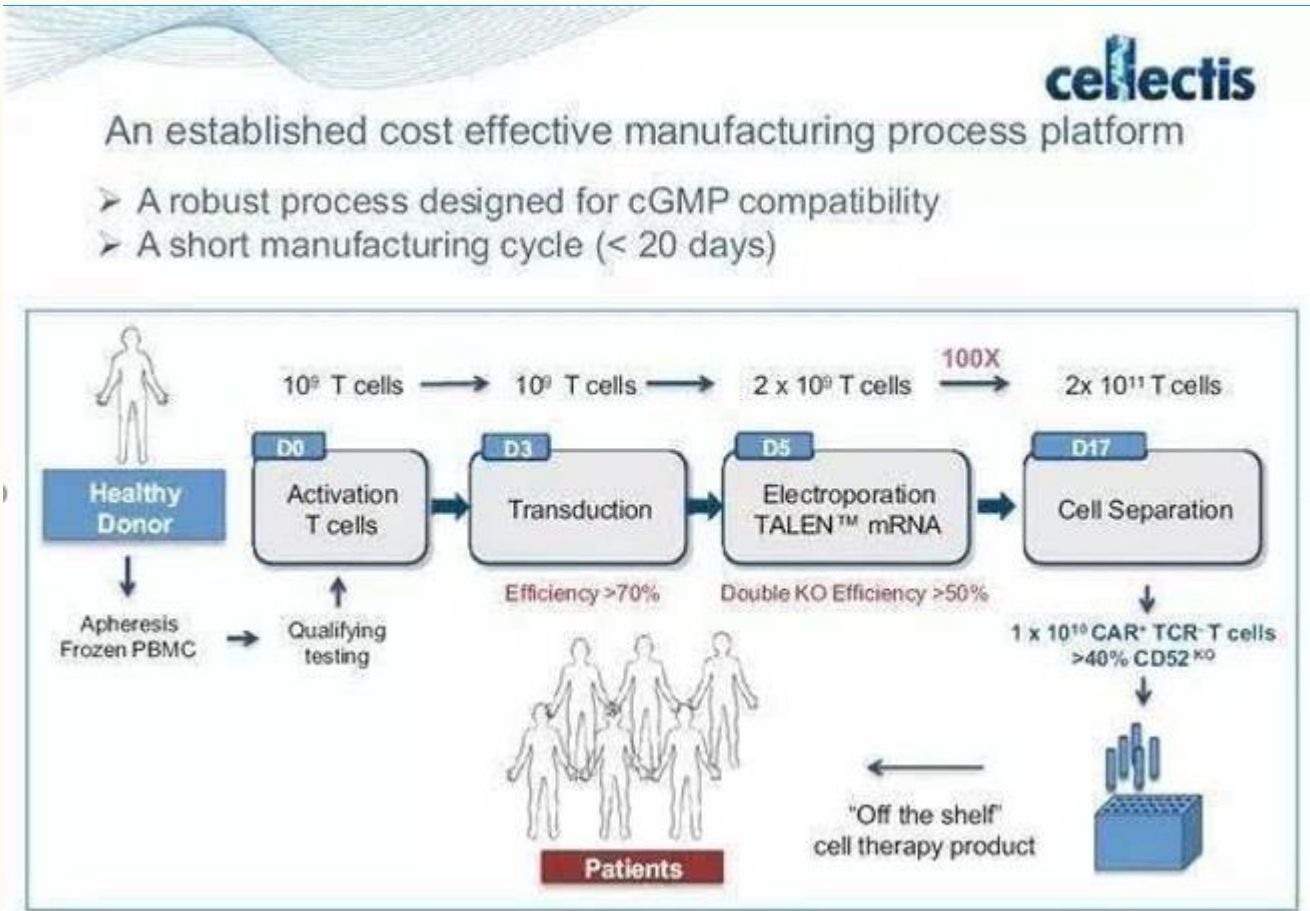
Program	Indication	Product development	Preclinical	Manufacturing	IND Filing*	Phase I	Phase II
UCART19**	ALL (PALL)						
	ALL (CALM)						
UCART123	AML						
	BPDCN						
	CML						
	HL						
	MDS						
UCARTCS1	MULTIPLE MYELOMA						
	B-CLL						
UCART22	B-ALL						
	B-RHL						
	B-CLL						
UCART38	MULTIPLE MYELOMA						
	T-OSL ALL						
	NHL						
	MCL						

* or European equivalent
** Joint clinical development program between Servier and Pfizer

来源：公司官网，国金证券研究所

- 公司连续两年被《MIT 科技评论》评为 2015 和 2016 年五十家“最聪明公司”；2015 年，公司与英国知名医院(GOSH, Great Ormond Street Hospital)合作，用 CART 疗法成功治愈了一名 1 岁英国儿童，2016 年又有成功病例。

图表 100: Cellectis 的异体 CART 疗法流程

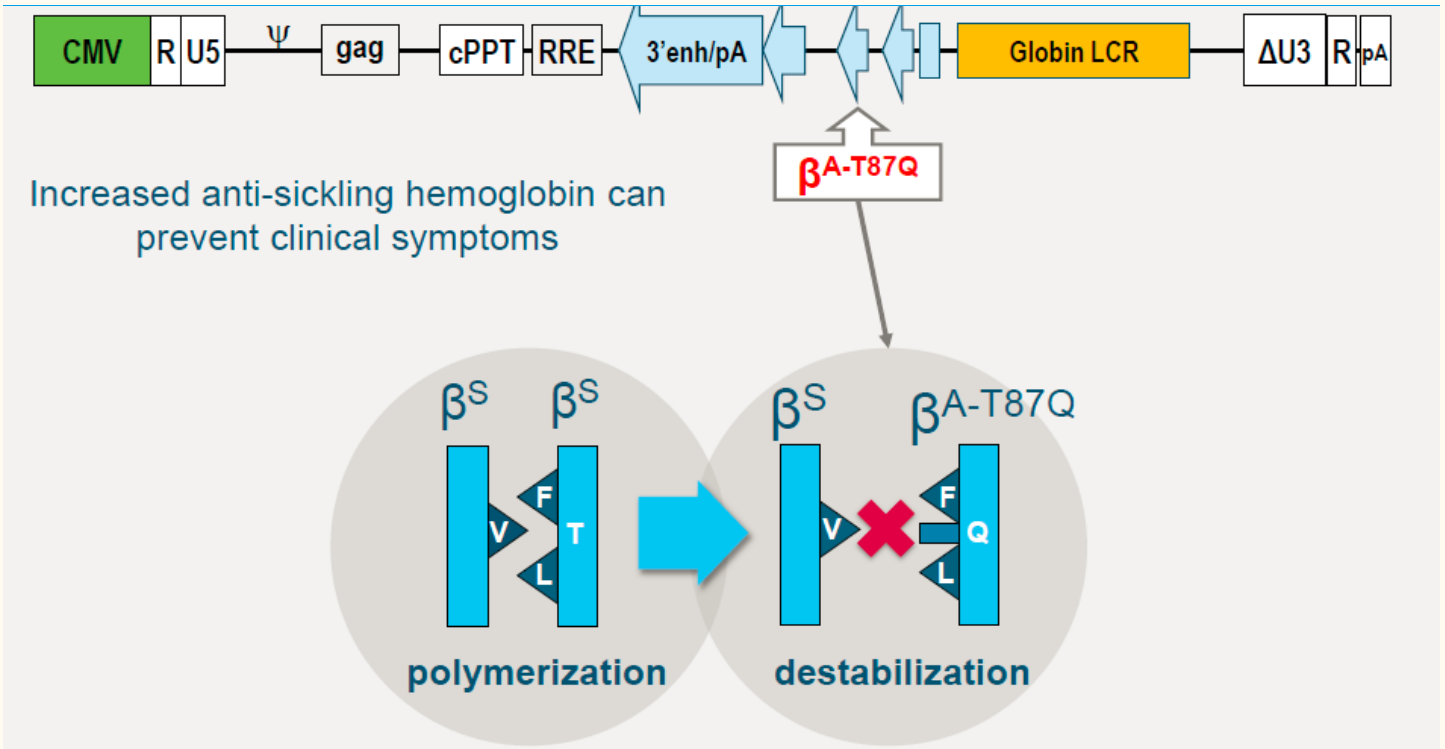


来源: 公司官网, 国金证券研究所

Bluebird Bio (BLUE.O), LentiGlobin 扩增造血干细胞-临床 III 期

- **蓝鸟公司看点**, 公司利用基因编辑技术治疗遗传病的领先公司, 其 **LentiGlobin 临床试验已经进入 III 期**, 如果上市可达 10 亿美元市场; 此外, 公司与新基医药 Celgene 共同开发的, **治疗多发性骨髓瘤的 CAR-T 产品 bb2121**, 也有了很好的试验数据, 也是数十亿美元市场的产品。
- **公司概况**: 蓝鸟公司 Bluebird Bio, 是一家临床阶段的生物技术公司, 主要专注于基因疗法治疗遗传病及罕见病; 公司成立于 1992 年, 于 2013 年 6 月在纳斯达克上市, 现有员工 328 人; 目前市值 35.7 亿美元, 近一年涨幅 72%; 主要产品 Lenti-D 用于治疗儿童大脑肾上腺素脑白质营养不良, LentiGlobin 用于治疗 β-地中海贫血和镰型细胞病。
- **LentiGlobin**: 公司利用慢病毒 Lenti-virus 转染编辑的 LentiGlobin 导入患者体内获取分离的造血干细胞中, 将它们体外扩增后再输回患者体内; 经过重组后的基因在表达的就能够产生出政策血红蛋白分子 (HbA), 从而产生“抗镰状效应”。

图表 101: LentiGlobin BB305-慢病毒载体重编码抗镰型β球蛋白



来源：公司公开资料，国金证券研究所

图表 102: Bluebird Bio 在研管线

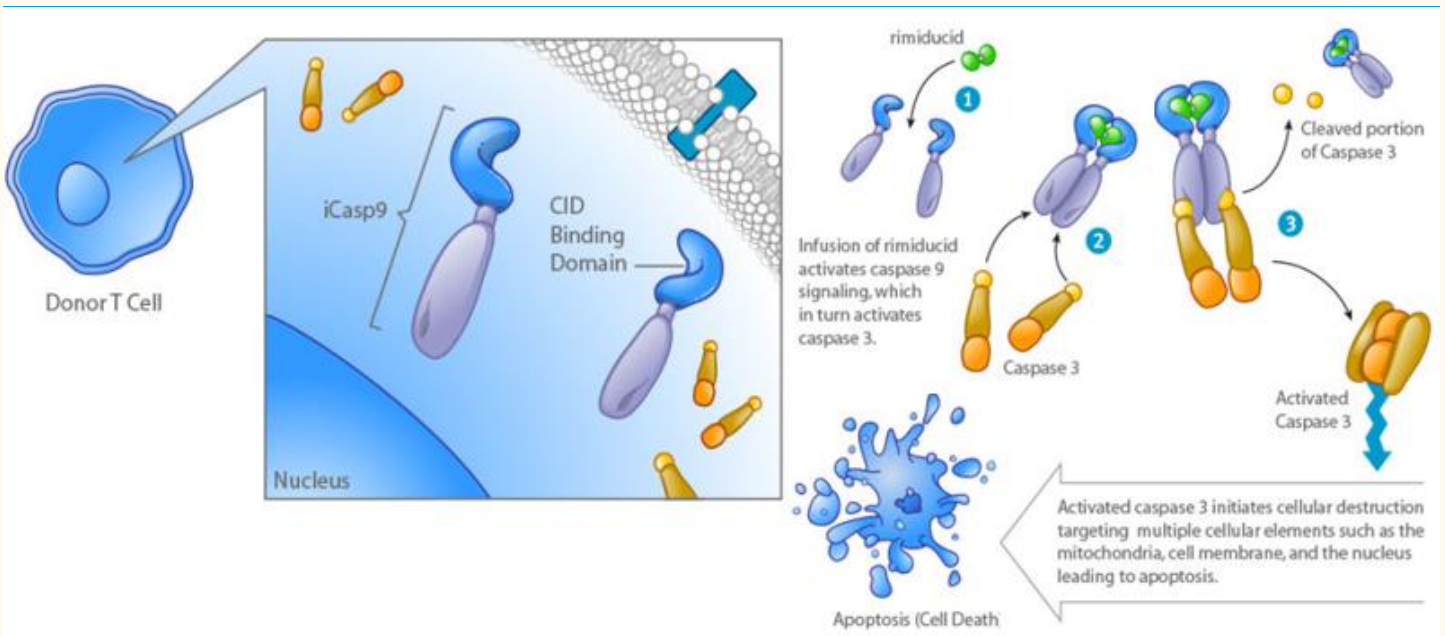
Product Candidates	Program Area	Preclinical	Phase 1/2	Phase 2/3	Rights/Partner
CNS Diseases					
Lenti-D™ Drug Product	Cerebral ALD				Worldwide
Rare Hemoglobinopathies					
LentiGlobin™ Drug Product	Transfusion-Dependent β-thalassemia			(Phase 3)	Worldwide
	Severe Sickle Cell Disease				Worldwide
Oncology					
bb2121 BCMA	Multiple Myeloma				Celgene
Next Gen BCMA	Multiple Myeloma				Celgene
HPV-16 E6 TCR	HPV-associated Cancers				Kite Pharma
Viomed Target	Undisclosed				Worldwide excluding Korea
Other Programs	Undisclosed				Worldwide
Research					
Early Pipeline	Undisclosed + Gene Editing				Worldwide

来源：公司官网，国金证券研究所

Bellicum Pharmaceuticals(BLCM.O)，创新 CID 平台使 CAR-T 更可控

- Bellicum 制药，是一家临床阶段的生物公司，最大看点是利用**自有专利的化学诱导二聚体(CID)平台**，开发比现有免疫疗法**更安全可控**的细胞免疫疗法。
- 公司成立于 2004 年，2014 年在纳斯达克上市；现有员工 110 人，目前市值 3.3 亿美元。
- 公司在研管线中有两个核心产品：关键词——**调控**。
 - BPX-501 是应用 CaspaCIDE 来消除毒性细胞的**安全开关技术**，主要应用与造血干细胞移植治疗中；如果这时患者出现严重副作用，rimiducid 分子就好激活 CID 分子上的 Caspase-9 信号域，从而消除部分毒性。在参与试验的 122 名接受部分匹配的造血干细胞移植的儿童患者中，5 例遭遇了 1 级或 2 级的移植物抗宿主反应(GVHD)反应，都通过激活安全开关获得了解决。

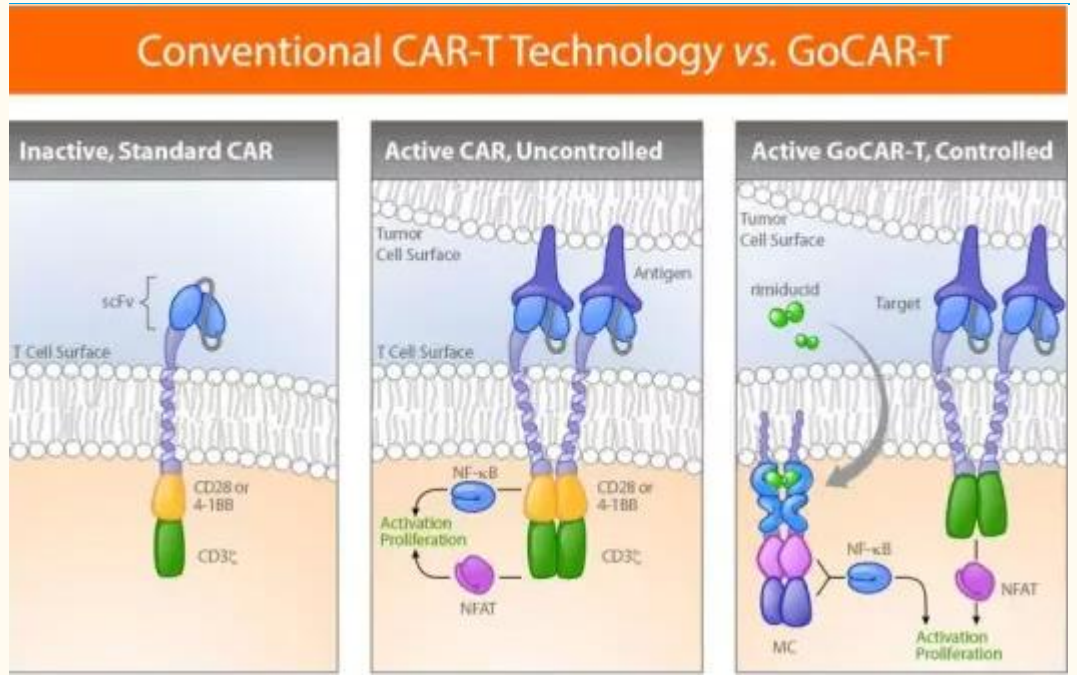
图表 103: Bellicum 公司的 CaspaCIDE 原理



来源：公司官网，国金证券研究所

- **BPX-601** 已经进入针对晚期胰腺癌的临床 I 期试验，它采用的独有 GoCAR-T 技术，还是利用自己的 CID 平台，只有 rimiducid 和癌细胞表面抗原的共同激活才能打开免疫应答，这样，这种**免疫应答就更为可控**，病患爆发细胞因子风暴死亡的风险就降低了。而传统 CAR-T 只能启动，却没有逆转机制。

图表 104: Bellicum 公司的 GoCAR-T vs 传统 CAR-T



来源: 公司公开资料, 国金证券研究所

- 公司全部在研管线如下, 也有 CD19 靶向的 CART 项目。

图表 105: Bellicum 在研管线

	项目	iC9	iMC	适应症	临床试验	关键数据
POLYCLONAL	BPX-501	X		Pediatric ALL, AML		
	BPX-501	X		Pediatric PIDs, Hemoglobinopathies, Anemias		
	BPX-501	X		Adult Cancers		
	BPX-501	X		Relapse Post-Transplant		
	BPX-501	X		Metabolic Disorders		
PCSA	BPX-601		X	Non-resectable Pancreatic Cancer		
	BPX-601		X	Other Solid Tumors		
PRAME	BPX-701	X		AML, MDS		
	BPX-701	X		Uveal Melanoma		
CD19			X	Pediatric ALL		
			X	Adult Leukemia, Lymphoma		

血液
 肿瘤

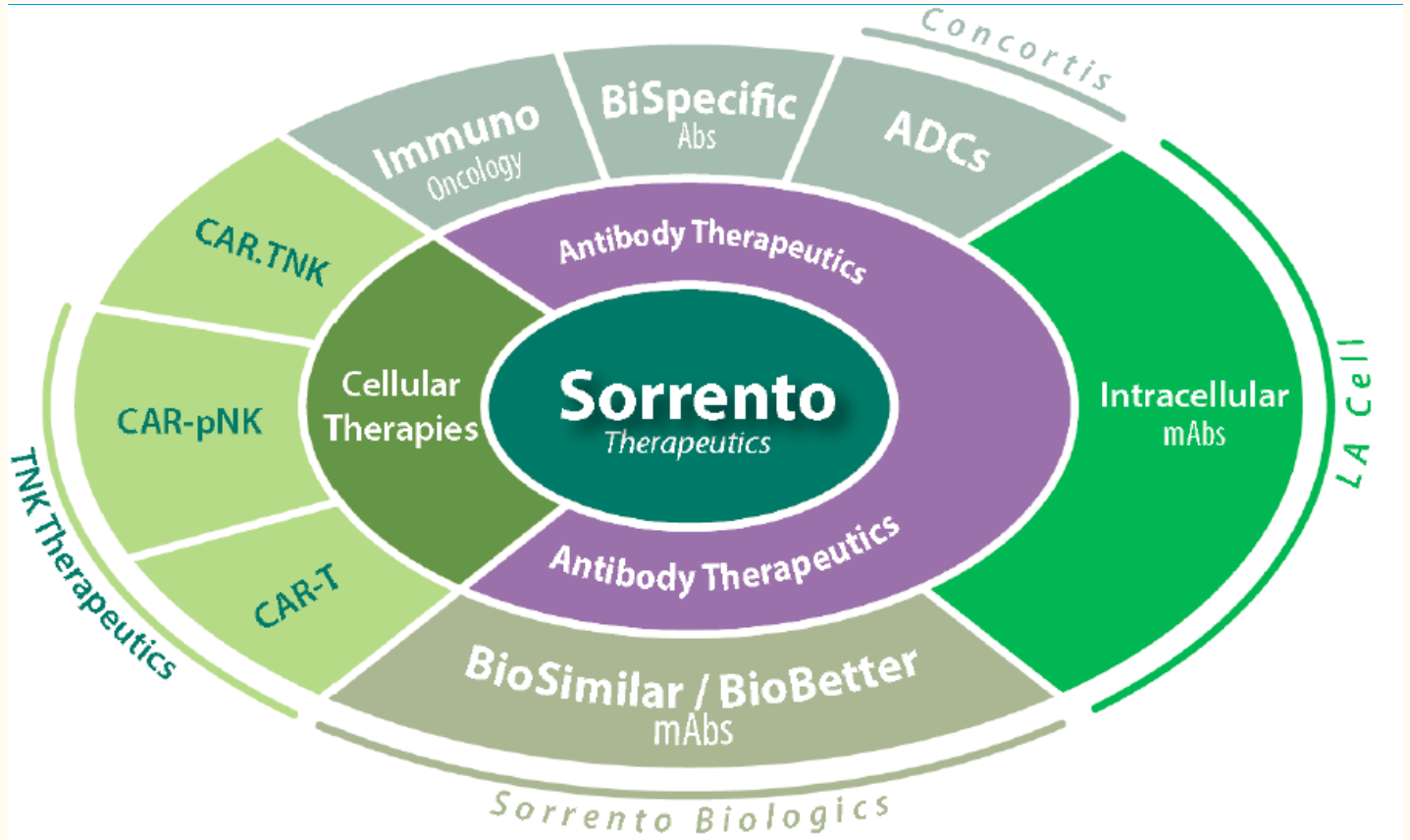
学术合作项目

来源: 公司官网, 国金证券研究所

Sorrento Therapeutics(SRNE.O), CAR-T 和 NK, 联合三生布局中国

- **Sorrento** 是一家专注生物治疗癌症、炎症、代谢和感染性疾病的临床阶段的生物技术公司。公司看点是，公司平台的多样性——单抗（多项在中国完成进入 III 期）、CART 和 CAR-NK，及其与中国企业的合作。

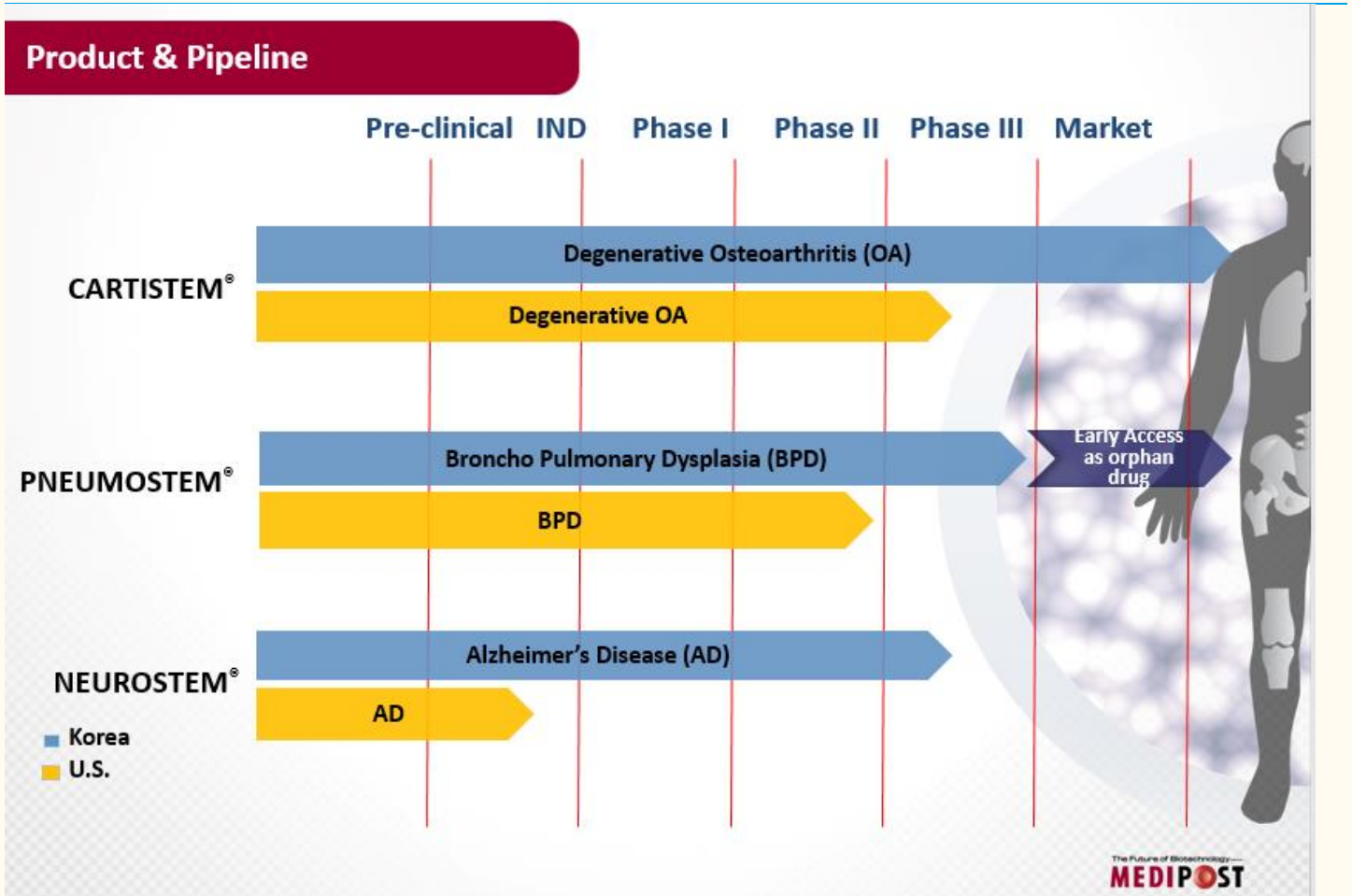
图表 106: Sorrento Therapeutics 平台构成



来源：公司官网，国金证券研究所

- 公司成立于 2006 年，2013 年在纳斯达克上市，现有员工 175 人，目前市值 1.55 亿美元。
- 公司于 2016 年 3 月与韩国药企韩国柳韩成立了一家合资公司。在这起交易中，韩国柳韩投资了 1000 万美元，而 Sorrento 提供了一款免疫检查点抗体的独家授权，该抗体将用于治疗部分血癌和实体瘤。
- 公司于 2016 年 6 月与中国沈阳的港股上市公司三生制药（1530.HK）达成了免疫疗法合作协议并将成立合资公司共同进行 CART 疗法的开发。
 - 根据协议，三生制药将向合资公司将投资 1000 万美元，并将取得其 51% 的股份，TNK Therapeutics Inc 将持有剩下 49% 的股份；合资公司将取得 Sorrento Therapeutics 子公司 TNK Therapeutics Inc 三项技术在中国大陆、香港和澳门地区的独家授权，而 TNK 将提供技术。

图表 108: Medipost 干细胞药物在研管线

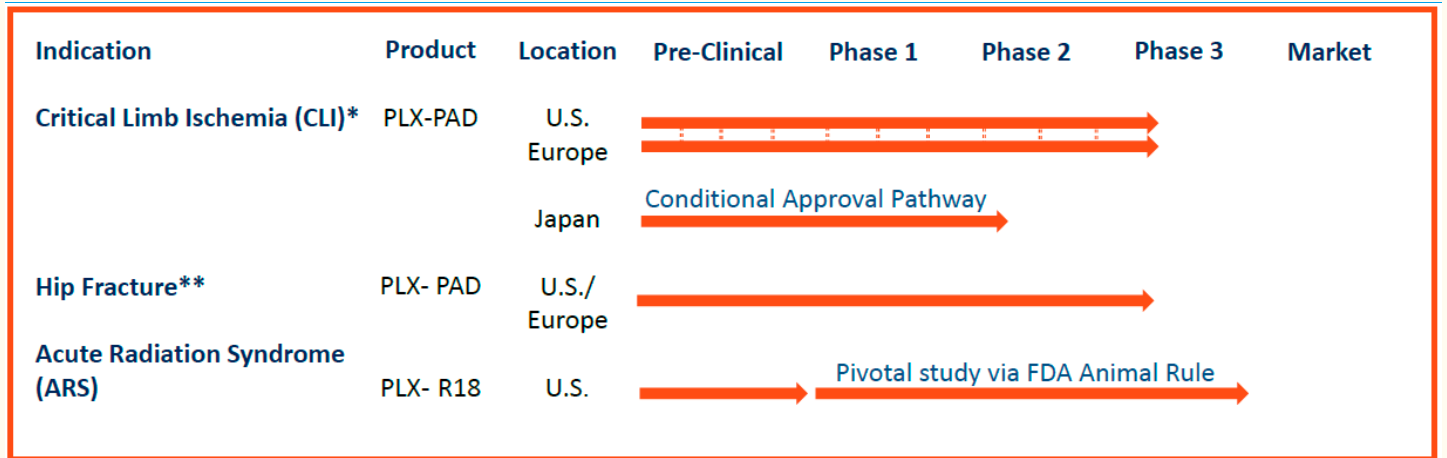


来源：公司公开资料，国金证券研究所

Pluristem (PSTI.O)，间充质干细胞产品应用于再生医学的生物科技公司

- Pluristem 是一家应用胎盘异体来源间充质干细胞产品治疗缺血、自身免疫疾病等（因为并非未分化胚胎干细胞，不涉及伦理争议）的生物科技公司。
- 公司成立于 2001 年，2002 年在纳斯达克上市；现有员工 177 人，目前市值 1.77 亿美元。

图表 109: Pluristem 此处录入标题

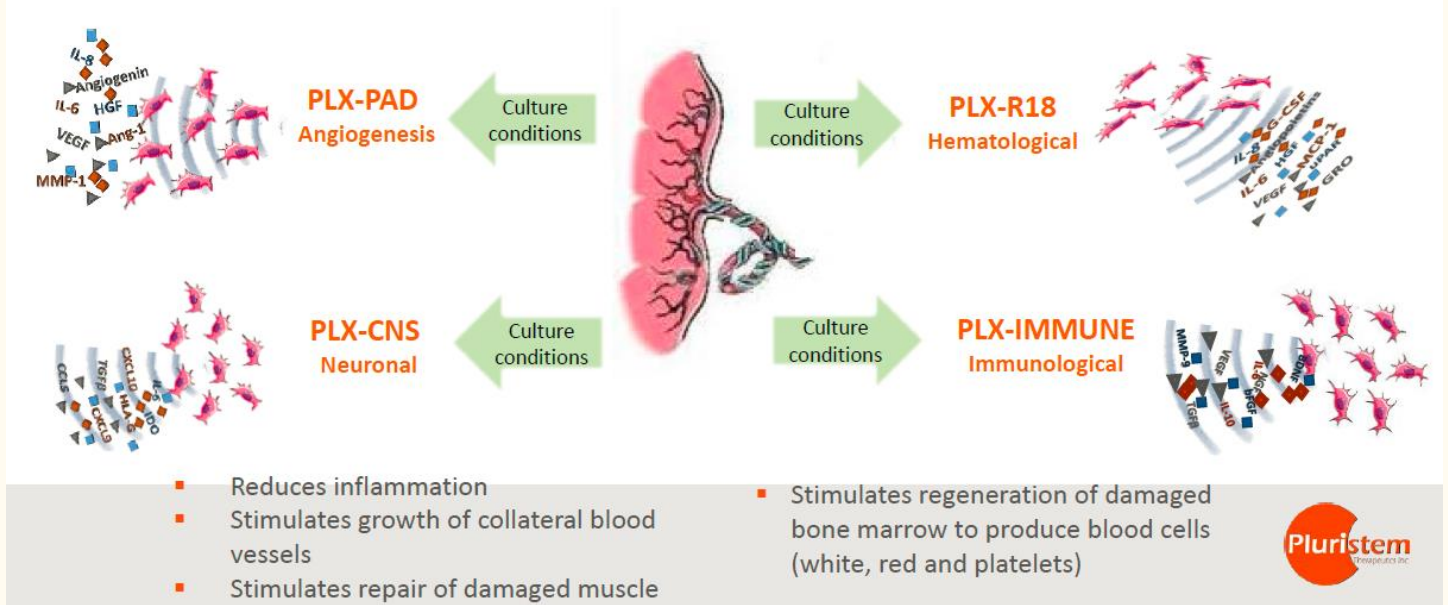


来源：公司官网，国金证券研究所

图表 110: Pluristem 胎盘来源细胞产品平台

Human placenta- a platform for cell products

Each PLX Product Secretes a Different Range of Proteins to Address Different Varieties of Indications

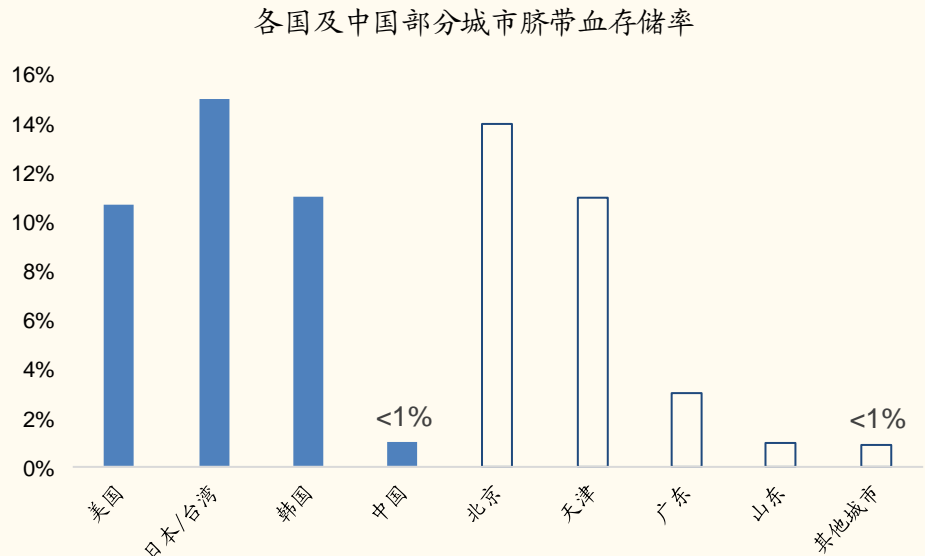


来源: 公司官网, 国金证券研究所

南京新百 (600682.SH), 全球首个上市肿瘤疫苗 Provenge

- 从细胞治疗的角度, 南京新百有两大看点, 其母公司三胞集团是: **干细胞存储的龙头, 全球首个上市的肿瘤主动疫苗产品的拥有者** (三胞集团于 2017 年初 8.2 亿美元买下了治疗前列腺癌的肿瘤疫苗 Provenge 所有权)。由于三胞旗下两大上市公司 (另一家宏图高科) 中, 南京新百已经装入了以色列远程居家养老领先企业娜塔莉以及国内的其他医疗及养老资产, 虽然公司目前主业依然是商业零售, 相信未来转入大健康领域是大概率事件。
- 干细胞行业短期唯一现金奶牛, 脐血存储。**就中国干细胞产业发展现状而言, 短期唯一的盈利来源就是脐带血存储的收入, 在未来数年内中国当前仅 1% 以下的脐带血存储率还有很大的提升空间; 但是, 毕竟脐血存储的技术壁垒并不高, 未来必将面临集中度提升的再洗牌, 在这过程中, 脐血存储公司的市场先入及其在各地医院的渗透率就成为规模优势的看点 (这是除了国家牌照资质背书之外, 能够获得新生人口家庭的信任以及提高采血便利度的加分项)。

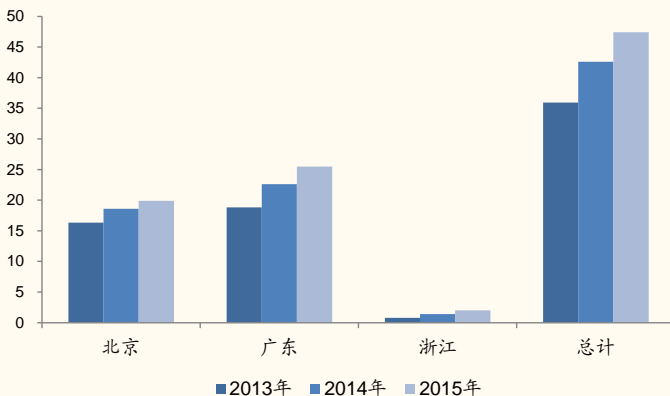
图表 111: 各国及中国部分脐带血存储率



来源: 国家统计局, 国金证券研究所

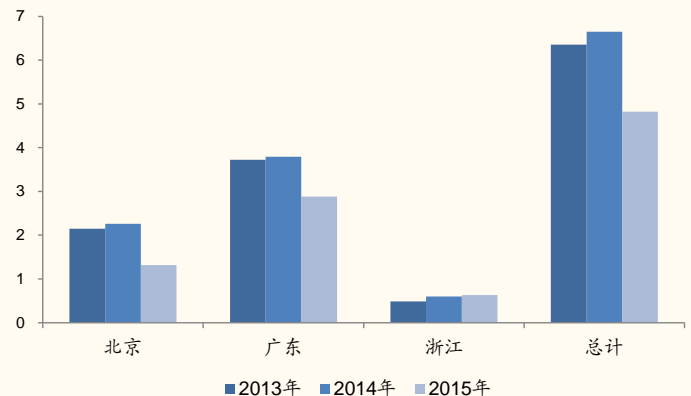
- 从这个角度, 我们关注行业龙头南京新百; 公司未来完成对 CO (中国脐带血库公司) 的并购后, 将在全国 7 张脐血库牌照中拥有 4 张及其东南亚合作脐血库的增量、脐带血例数 2 年内可达过百万。大多数用户都会采取一次性支付含未来 18 年存储费用在内的全部费用, 为公司带来大量现金流。CO 公司被收购前, 货币资金 20 多个亿。
- 公司的成本主要是三部分: 早期股东投入建一个库大约 3 亿元左右, 8 万左右一个-196° 液氮罐; 收集筛查-向存储者收费 6800 元左右; 后期存储费用 (边际成本是随着时间摊销递减的)。
- 目前收入主要 2 部分: 其一, 主要是脐带血收储业务, 通常业内一份脐带血存储的全部费用在 2~3 万元, 毛利近 7 成, 净利近半; 其二, 作为脐带血主人及其背负 3 代家庭成员, 在存储业务时已经与脐血库建立了长期高粘性信息关系, 公司在此基础上可以展开基因检测等多种中介业务, 获得渠道入口价值的兑现。

图表 112: CO-北京广东浙江 3 库的 3 年期末用户数-万



来源: 公司公告, 国金证券研究所

图表 113: CO-北京广东浙江 3 库的 3 年用户数增量-万

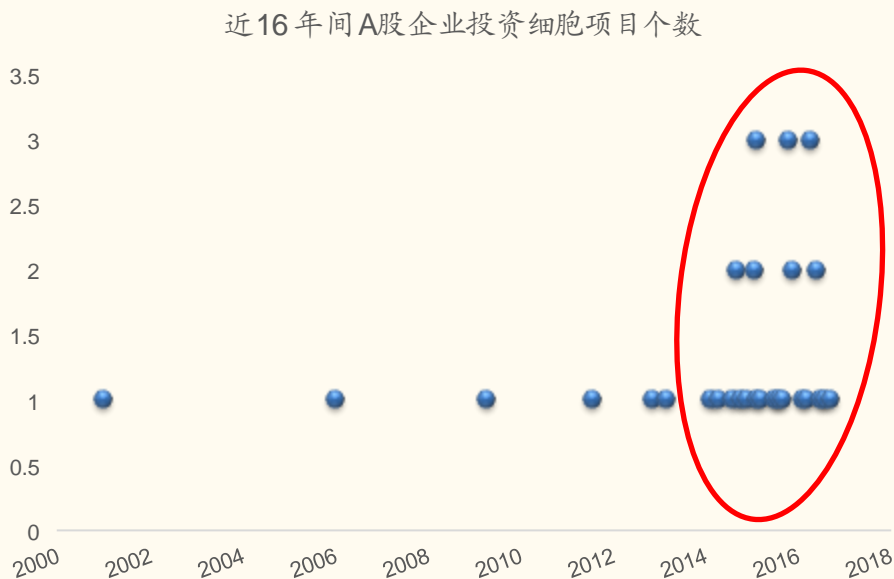


来源: 公司公告, 国金证券研究所

其他 A 股及国内相关公司

- 随着传统行业的更迭前行，从原料药的生产、仿制药品的研发、到自主创新化药、生物药的研发与生产，国内医药行业正加快着与国际接轨的步伐；免疫细胞疗法与干细胞在再生医学、难疾、年龄相关退行性疾病中的成功疗效显现，直接转入或间接参与细胞治疗行业国内企业也入雨后春笋般数量急增；其中，A 股及相关的有中源协和、冠昊生物、安科生物（博生吉）、佐力药业（科济生物）、恒瑞医药（源正细胞）、银河生物（北京马力诺）、国际医学（汉氏联合）、新日恒力（博雅干细胞）、北陆药业（中美康士）、东诚医药（宇研生物）等，后续我们都将持续关注。
- 其他与细胞治疗相关的公司还有开能环保（300272.SZ）、姚记扑克（002605.SZ）、和佳股份（300271.SZ）、双鹭药业（002038.SZ）、中珠医疗（600568.SH）、康恩贝（600572.SH）、乐金健康（300247.SZ）、海欣股份（600851.SH）、合一康（832521.OC）、天晴股份（832035.OC）、迈健生物（836420.OC）、顺昊生物（833686.OC）、安集协康（833926.OC）、赛莱拉（831049.OC）、汉密顿（834147.OC）等。
- 我们统计了从 2000 到 2016 年的国内上市公司并购或投资参股干细胞或免疫细胞相关产业的案例，下图是以每个月发生的并购/投资案为统计的，可以看到近两年热度急升。

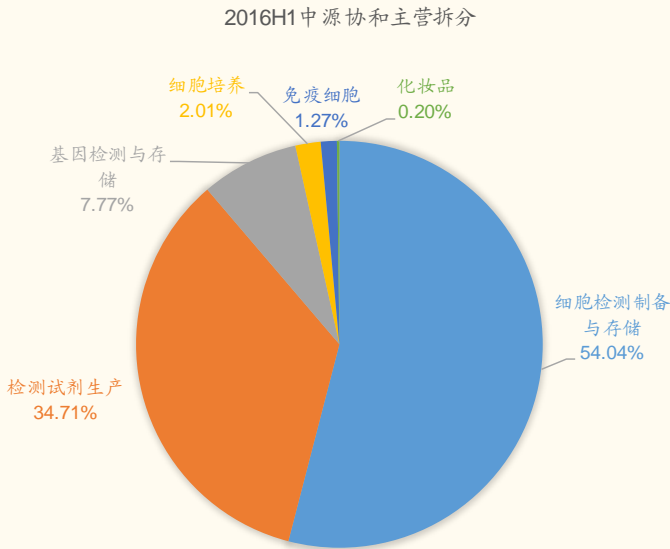
图表 114: 国内干细胞与免疫细胞投资并购在近 2 年升温



来源：各公司官网，国金证券研究所

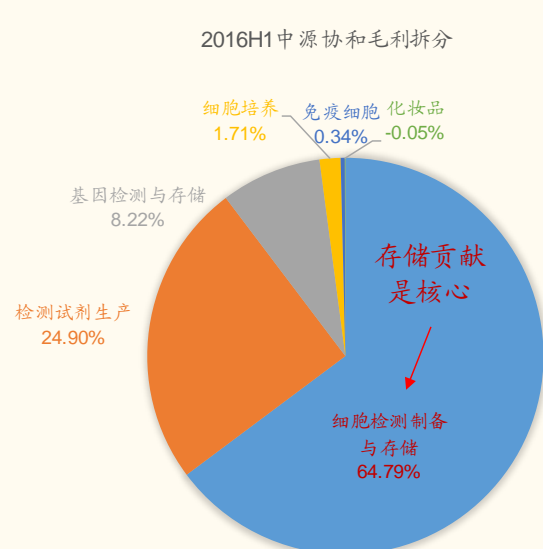
- **中源协和（600645.SH）**，A 股唯一以干细胞业务为主业的公司，也是中国最早投资干细胞存储的公司，是国家干细胞和再生医学产业技术创新战略联盟副理事长单位。
 - 公司成立于 1992 年，2009 年借壳沪市望春花上市；现有员工近 1700 人，年营收 5-10 亿，目前市值近 1 百亿；2016 年业绩预减，主因相较 2015 年证券投资收益减少 1.6 亿元，主业净利 4536 万元；
 - 公司目前已在天津、北京、黑龙江、辽宁、吉林、山西、陕西、海南、江西、河南、江苏、云南、安徽、上海、内蒙古、重庆、福建、浙江等省、市、自治区建立了 21 个专门从事干细胞产业化的项目子公司，涉及干细胞基础研究与应用、诗丹赛尔美容护肤品、单克隆抗体诊疗技术研究开发和应用、检测试剂、基因位点研究与基因检测、基因工程药物研制、新生儿代谢病筛查等项目。

图表 115: 2016H1 中源协和主营拆分



来源: 公司公告, 国金证券研究所

图表 116: 2016H1 中源协和毛利拆分

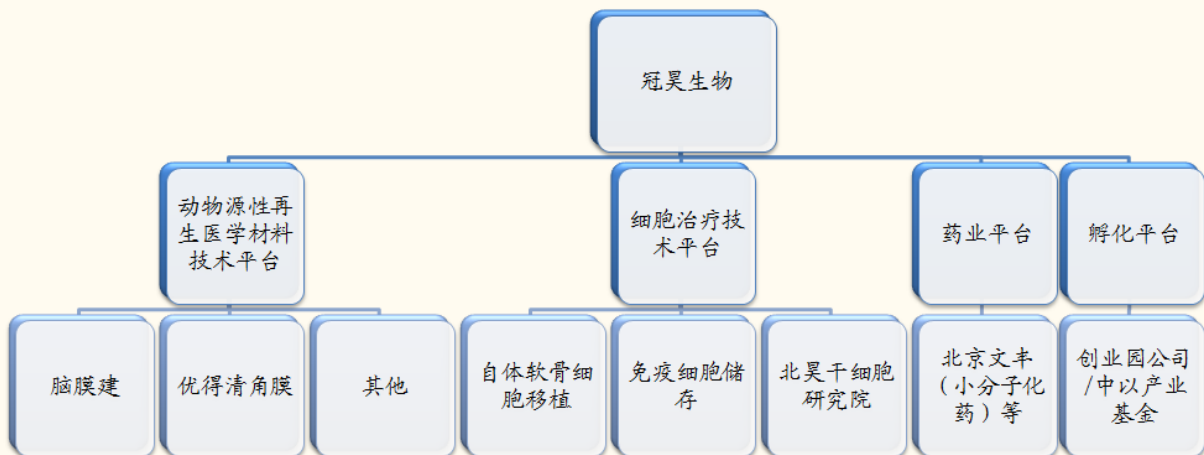


来源: 公司公告, 国金证券研究所

■ **冠昊生物 (300238.SZ)**, A 股唯一纯正的动物源性植入型再生医学材料标的; 公司聚焦于再生材料、细胞治疗、药物三大块的布局, 脑膜建等主打产品是稳健根基, 优得清人工眼角膜以及投资参股公司北京文丰的苯烯莫德可能是未来爆发点; 公司在外延发展采取上短期业绩与高成长兼顾的战略, 2016 年新并购了抗生素企业浙江惠迪森。公司 2016 年营收 3.2 亿元, 净利润 6278 万元, 分别同比增长 38.3%、3.16%。

■ 公司概况: 1997 年创立于美国加州, 1999 年成立广东新愈生物科技有限公司; 2006 年迁址到广州科学城国际企业孵化器, 同年首个产品脑膜建获 CFDA 准产注册证, 2008 年成立广东冠昊生物科技股份有限公司, 次年, 成立冠昊生物(香港)有限公司, 2011 年公司在深交所上市。现有员工 332 人, 目前市值近 80 亿; 已经展开 3-4 年, 并且获得了 5-7 个批文好的细胞治疗;

图表 117: 冠昊生物的再生材料、细胞治疗、药物三大布局及其孵化平台

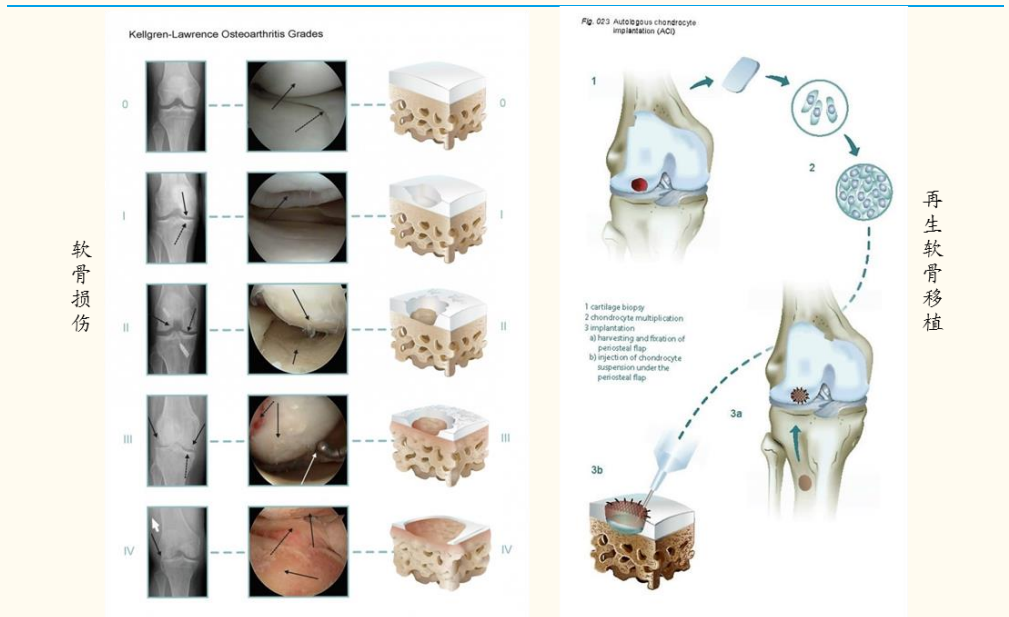


来源: 公司公告, 国金证券研究所

■ **ACI 自体软骨细胞**: 其相关移植疗法已经日渐成熟。2013 年, 公司从澳大利亚 Orthocell 公司引进了“基质诱导自体软骨细胞移植疗法”(ACI 技术), 在中国大陆、台湾和澳门特别行政区的独家授权许可,

公司在人源软骨细胞修复领域积极拓展、布局，已经储备了一定数量的自体细胞、干细胞科技人才，并已建立的符合 GMP 规范要求的人源软骨细胞生产车间。

图表 118: 软骨损伤和软骨移植



来源：国际软骨修复协会，国金证券研究所

- **免疫细胞储存平台：**已通过医疗器械类的 GMP 认证。2014 年，公司与台湾鑫品生医签订有关免疫细胞储存技术授权合同书，获得台湾鑫品生医授权在大陆地区开展免疫细胞存储业务，该业务属于肿瘤免疫治疗的上游业务。公司自引进该技术到目前为止，仅限于免疫细胞存储业务。
- **干细胞：**2014 年合资建立北昊干细胞研究院。
 - ✚ 公司与北京大学于 2014 年共同组建**北昊干细胞与再生医学研究院**以**北京大学邓宏魁教授**及其团队在干细胞方面研究成果和团队为基础，利用广东创新的政策环境、产业转化优势。邓宏魁为北京大学生命科学院教授，2013 年 7 月 18 日，国际学术权威 **Science** 杂志 (**Science Express**) 刊登了其研究成果——用小分子化合物诱导体细胞重编程为多潜能干细胞。该成果开辟了一条全新的实现体细胞重编程的途径，给未来应用再生医学治疗重大疾病带来了新的可能，在学界引起轰动。
 - ✚ 北昊公司在 2015 年申报了人工肝系统及其治疗肝病的功效、CiPS 细胞制备技术体系及临床应用研究平台两个政府项目。
- **安科生物 (300009.SZ)**，研发 CAR-T 及 CAR-NK 产品的苏州博生吉合作。
 - 安科生物，创立于 2000 年，2009 年上市；现有员工 1546 人，市值近 110 亿；公司主要产品重组人干扰素 $\alpha 2b$ (安达芬)系列制剂、重组人生长激素(安苏萌)、抗精子抗体检测(MAR)法试剂盒(安思宝)。公司是国内较早一批从事基因工程药物研发和生产的高新技术产业。2016 年营收 8.49 亿元，净利润 1.98 亿元，分别同比增长 34%、45%。
 - 安科生物继 2015 年与博生吉合资成立博生吉安科并持股 49%后，又于 2016 年 10 月参股博生吉 20%股权，这样公司实际拥有博生吉安科 59.2%的股权。

- 2016年4月，博生吉创始人杨林博士在《Oncotarget》上发表靶向CD7的纳米抗体免疫毒素 CAR-T 技术，该技术申报国际发明专利；从 ClinicalTrial.gov 可以查阅到博生吉公司注册的、杨林博士主持的两项抗 MUC1 的 CART 临床试验正在进行中。
- **恒瑞医药 (600276.SH)** 是我们一直深度跟踪的最优质标的之一（详见我司前期报告），公司于 2015 年与深圳源正细胞合资成立了恒瑞源正（上海）生物科技有限公司；公司拥有第四代肿瘤自体免疫细胞治疗技术——MASCT®多靶点抗原肽自体 DC- CTL 免疫细胞治疗技术，建立了相应的标准操作规程和标准管理规程；拥有成熟的 SMAR-T®细胞技术和免疫抗衰老的 TTK®（ $\gamma\delta T$ 、NKT、NK）细胞技术。公司在研的有 TCR-T、CAR-T 细胞技术，以及 DC 体外扩增技术和其它基因修饰的免疫细胞技术，确保未来技术可持续更新升级。公司在美国、上海、广州和深圳建有四大研发中心；与全国多家三甲医院建立合作关系，建立了临床研究基地。恒瑞源正拥有各类高层次专业技术人员 20 余名，其中有 6 名博士,16 名硕士,7 名海归人士。
- **佐力医药 (300181.SZ)**，是以药用真菌生物发酵技术生产中药产品优秀中药企业，主打产品为产业化的乌灵参等。
 - 佐力医药，成立 1995 年，2011 年上市；现有员工 1815 人，目前市值近 50 亿；2016 年营收 8.4 亿，归母净利润 7202 万元，分别同比增 25%、-15%。
 - 2016 年 1 月，全资孙公司佐力创新医疗投资科济生物（CARsgene）8910 万元，持有其 7.85% 的股权，成为科济第四大股东，科济生物投后估值 11.35 亿元。科济生物，主要从事 CAR-T 实体瘤的临床研究中取得显著成果，公司计划在中国完成 anti-EGFR 疗法治疗恶性胶质瘤以及 anti-GPC3 疗法治疗肝细胞癌的 1 期临床研究；同时，公司有望到 2017 年第二季度完成 anti-EGFR 和 anti-GPC3 项目的临床前测试，并向 FDA 提出 IND 申请。

图表 119: 科济生物在研管线

临床前	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期
CSG-GPC3 (肝细胞癌)			
CSG-GPC3 (肺癌)			
CSG-EGFR (多形性脑胶质瘤)			
CSG-EGFR (EGFR 过表达肿瘤)			
CSG-002 (胃癌)			
CSG-CD19 (血癌)			
CSG-MESO (胰腺癌)			
CSG-005 (卵巢癌)			
CSG-005 (其他实体瘤)			
CSG-GD2 (神经母细胞瘤)			

来源：公司官网，国金证券研究所

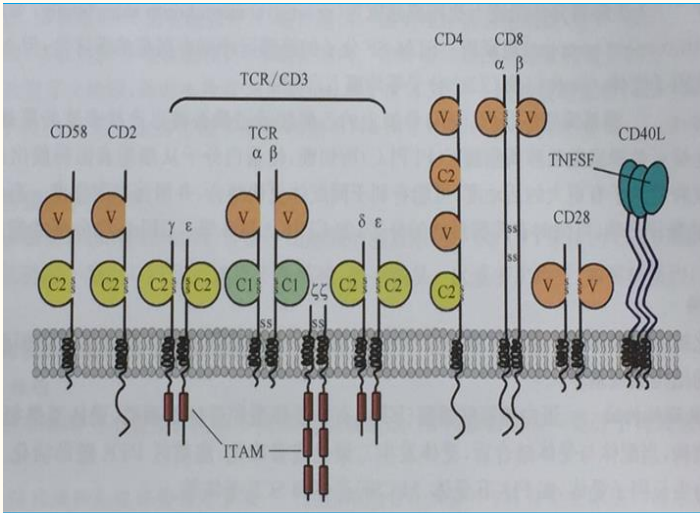
- **银河生物 (000806.SZ)** 主要聚焦在大分子药物、免疫细胞治疗、模式试验动物以及精准个体化医疗这四大块，其投资合作的四川大学生物治疗国家重点实验室和北京马力啉公司值得关注；后者是公司 2016 年增资参股的，从 ClinicalTrials.gov 上可以看到北京马力啉公司正在展开针对脑部肿瘤的 eCAR-T 治疗药物 临床研究试验。

- **风险提示:**
 - 全球合作及临床结果不达预期；短期突发安全事件导致的政策波动风险；产业化过程不达预期的风险。
 - 本报告涉及较多生物医学前沿科技，如有不妥之处，冗请联系我们指正。

附录

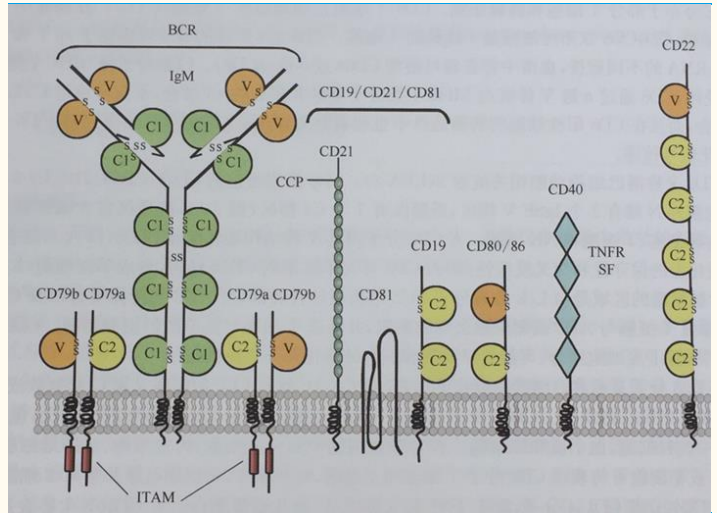
- 肿瘤所处的微环境是一个动态的体系，不仅仅要了解所有与之相关的免疫细胞、成纤维上皮细胞、内皮细胞、胞外基质、细胞因子、趋化因子、受体等等，还要根据固有和获得因免疫系统运转的机制，找到在肿瘤清除、平衡和逃逸阶段各种信号通路与免疫应答是如何开关与调节，从中找到突破。

图表 121: T 细胞识别、黏附和活化有关的 CD 结构



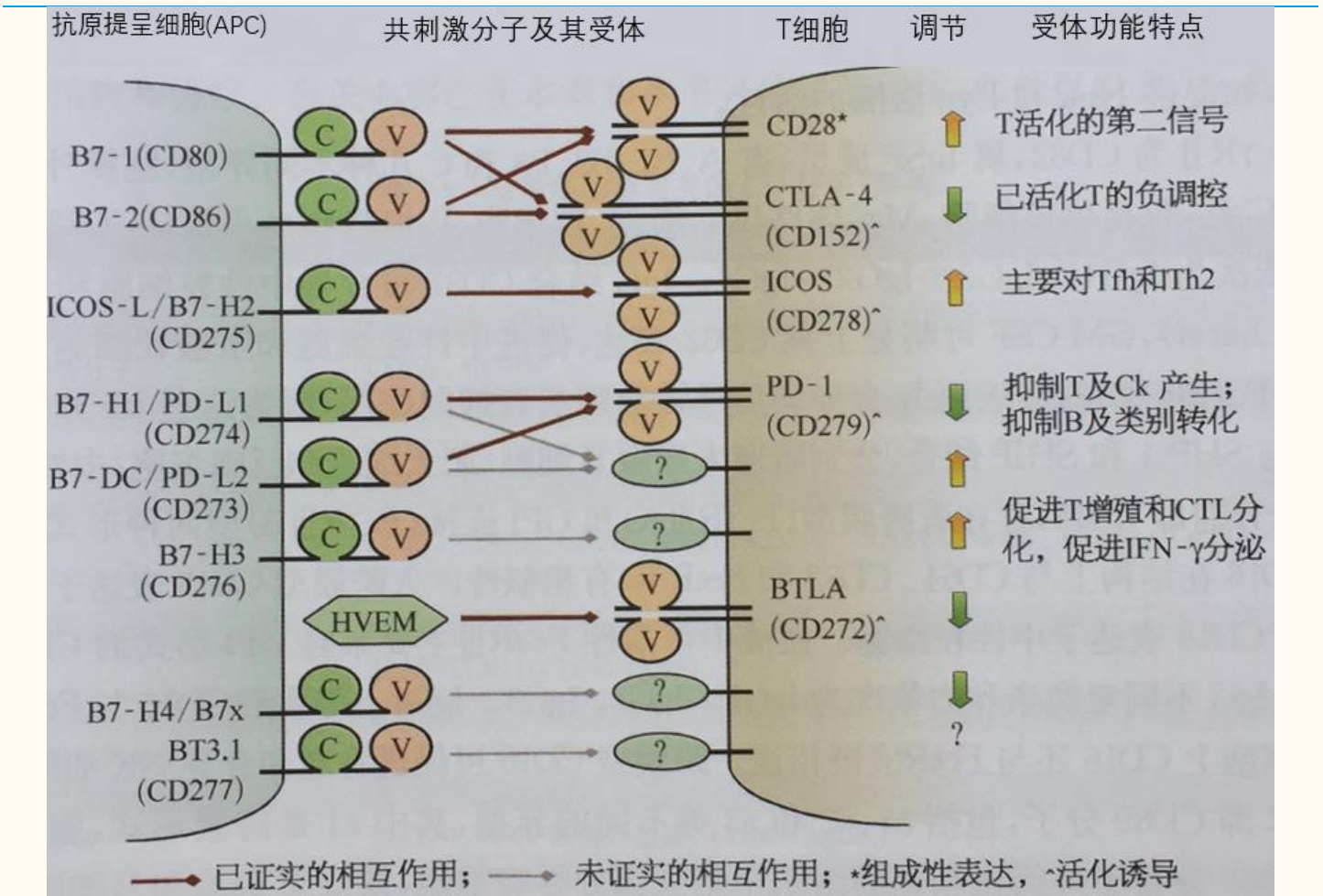
来源: 免疫学原理, 国金证券研究所

图表 122: B 细胞识别、黏附和活化有关的 CD 结构



来源: 免疫学原理, 国金证券研究所

图表 123: 共刺激分子相互识别及其免疫调节作用示意图



来源: 免疫学原理, 国金证券研究所

图表 124: 各种 CD 分子及其相关免疫功能

细胞受体	
T 细胞受体(TCR)识别辅助分子	CD3、CD4、CD8
B 细胞受体(BCR)识别辅助分子	CD79a、CD79b
NK 细胞受体	CD94、CD158-CD161、CD96、CD226、CD814(NKG2D)、CD335-CD337(NCRI-NCR3)
补体受体(CR)	CR1-CR4(CD35、CD21、CD11b/CD18、CD11c/CD18)、CD88
IgFc 受体(FcR)	CD64、CD32、CD16、CD89、CD23、CD351
细胞因子受体(CKR)	CD25、CD105、CD110、CD114-CD140、CD181-CDw199、CD210-CDw218、CD261-CD269、CD331-CD334 (FGFR1-FGFR4)
转铁蛋白受体(TfR)	CD71
模式识别受体(PRR)	TLR1-TLR11(CD281-CD291)
细胞间、细胞与基质相互识别	
白细胞黏附分子-内皮细胞黏附分子	如 CD11/CD18-CD54、CD15-CD62E、CD62L-CD34
淋巴细胞归位受体-血管内皮细胞地址素	如 CD49/CD29-CD106
白细胞黏附分子-细胞外基质	如 CD49/CD29-细胞外基质、CD169(Siglec-1)
免疫细胞相互识别	如 CD2-CD58、CD28/CD152-CD80/CD86、CD40-CD40L、CD273(PDL2)/CD274(PDL1)-CD279(PD1)
造血细胞-基质细胞	CD164、CD165
血小板结合细胞外基质	CD36、CD41/CD61(gp II b III a)、CD51/CD61(αVβ3)
内皮细胞相互结合	CD31、CD112、CD321
神经细胞黏附	CD56(NCAM)、CD171(NCAM-L1)、CDw325(N 钙黏蛋白)
参加免疫细胞信号转导	
参与 T 细胞活化和信号转导	如 CD3、CD4、CD8、CD28、CD152(CTLA-4)、CD279(PD-1)、CD278(ICOS)
参与 B 细胞活化和信号转导	如 CD19、CD20、CD21、CD23、CD40、CD79、CD81
参与 NK 细胞活化和信号转导	如 CD2、CD16、CD94、CD158-CD161
参与髓样细胞活化和信号转导	如 CD85(ILT/LIR)、CD172、TLR1-TLR11(CD281-CD291)
参与抗原提呈	
提呈脂类抗原	CD1a-d
调节抗原提呈	CD74(Hi/IIy)、CD205
参与凋亡的信号转导	TNFR I (CD120a)、Fas(CD95)、DR4(CD261)、DR5(CD262)
与细胞膜表面酶有关	
CD10(中性肽链内切酶)、CD13(氨肽酶)、CD26(二肽酰基酶IV)、CD38(ADP 核糖基环化酶)、CD39(外腺苷三磷酸双磷酸酶)、CD45(酪氨酸磷酸酶)、CD73(5'核苷酸外切酶)、CD115(蛋白酪氨酸激酶)、CD117(蛋白酪氨酸激酶)、CD148(酪氨酸磷酸酶)、CD157(ADP 核糖基环化酶)、CD249(氨肽酶)	
病毒及原虫受体*	
CD4(HIVR)、CD13(冠状病毒受体)、CD21(EBVR)、CD36(恶性疟原虫抗原受体)、CD49d/CD29 或 CD49d/β7(轮状病毒受体)、CD54(鼻病毒 R, 恶性疟原虫抗原受体)、CD49b/CD29(埃可病毒 R)、CD81(HCVR)、CD112(单纯疱疹突变株受体)、CD150(麻疹病毒受体)、CD155(脊髓灰质炎病毒受体)、CD184(HIV 辅受体)、CD193(HIV 辅受体)、CD209(结合 HIVgp120)、CD321(呼肠孤病毒受体)	
肿瘤标志物	
CD10(CALLA)、CD30(Ki-1)、CD33(急性髓样细胞白血病)、CD65(CEA)、CD147、CD155(PVR)、CD168(RHAMM)、CD175s(sialyl-Tn)、CD176(TF)、CD228(黑素转铁蛋白)、CD231(TALLA-1)、CD318(CDCP1)、CD326(EpCAM)	

来源: 免疫学原理, 国金证券研究所

长期竞争力评级的说明:

长期竞争力评级着重于企业基本面，评判未来两年后公司综合竞争力与所属行业上市公司均值比较结果。

公司投资评级的说明:

买入：预期未来 6-12 个月内上涨幅度在 15%以上；
增持：预期未来 6-12 个月内上涨幅度在 5%-15%；
中性：预期未来 6-12 个月内变动幅度在 -5%-5%；
减持：预期未来 6-12 个月内下跌幅度在 5%以上。

行业投资评级的说明:

买入：预期未来 3-6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；
增持：预期未来 3-6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%-15%；
中性：预期未来 3-6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%-5%；
减持：预期未来 3-6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。

特别声明:

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。本报告亦非作为或被视作出售或购买证券或其他投资标的邀请。

证券研究报告是用于服务机构投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。

本报告仅供国金证券股份有限公司的机构客户使用；非国金证券客户擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

上海

电话：021-60753903

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号

紫竹国际大厦 7 楼

北京

电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街 3 号 4 层

深圳

电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳福田区深南大道 4001 号

时代金融中心 7BD