

肾细胞癌 TCR-T 细胞治疗

市场研究报告

2022 年 3 月

弗若斯特沙利文（北京）咨询有限公司上海分公司

方法论

研究方法

沙利文于 1961 年在纽约成立，是一家独立的国际咨询公司，在全球设立 45 个办公室，拥有超过 2,000 名咨询顾问。通过丰富的行业经验和科学的研究方法，我们已经为全球 1,000 强公司、新兴崛起的公司和投资机构提供可靠的咨询服务。作为沙利文全球的重要一员，沙利文中国团队在战略管理咨询、融资行业顾问、市场行业研究等方面均奠定了良好的基础。

在市场行业研究方面，沙利文布局中国市场，深入研究 10 大行业，54 个垂直行业的市场变化，已经积累了近 50 万行业研究样本，完成近 10,000 多个独立的研究咨询项目。

- ✓ 沙利文依托中国活跃的经济环境，从大健康行业，信息科技行业，新能源行业等领域着手，研究内容覆盖整个行业的发展周期，伴随着行业中企业的创立，发展，扩张，到企业走向上市及上市后的成熟期，沙利文的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业的视野解读行业的沿革。
- ✓ 沙利文融合传统与新型的研究方法，采用自主研发的算法，结合行业交叉的大数据，以多元化的调研方法，挖掘定量数据背后的逻辑，分析定性内容背后的观点，客观和真实地阐述行业的现状，前瞻性地预测行业未来的发展趋势，在沙利文的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ✓ 沙利文秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，从战略的角度分析行业，从执行的层面阅读行业，为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。
- ✓ 弗若斯特沙利文本次研究于 2022 年 3 月完成。

一、肾细胞癌 TCR-T 细胞治疗产品分析

1.1 肾细胞癌概览

1) 概览

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是一种常见的泌尿系统致死性疾病, 是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的肾脏恶性肿瘤, 又称肾腺癌, 简称为肾癌。根据 BMJ Best Practice 临床实践所述, 约 65% 的肾细胞癌患者表现为局限性肿瘤, 通过肾部分或根治性肾切除术可获得临床治愈。其余患者表现为转移性肾细胞癌, 通过手术切除无法治愈, 常需要配合全身治疗。肾细胞癌被称为最致命的泌尿系统肿瘤, 其病死人数约占全球癌症死亡人数的 2%。早期或局部病变患者的手术治愈率超过 90%; 局部晚期肾细胞癌患者的 5 年生存率为 40% 到 60%。对于部分有肾脏小肿块的患者, 监测和/或活检可能是最恰当的策略。

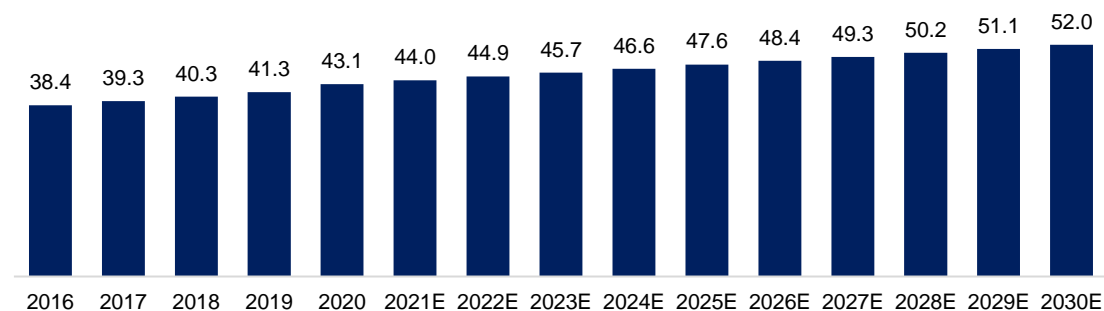
2) 流行病学

全球肾癌发病人数呈现逐年上升的趋势, 2016 年全球肾癌的发病人数达到 38.4 万人, 2020 年达到 43.1 万人, 复合年增长率为 3.0%。预计 2020 年到 2025 年将以 2.0% 的复合年增长率增长, 2025 年发病人数达 47.6 万人; 至 2030 年发病人数将达到 52.0 万人, 年复合增长率为 1.8%。下图显示全球肾癌的发病人数:

全球肾癌发病人数, 2016-2030E

| 期间 | 年复合增长率 |
|-------------|--------|
| 2016-2020 | 3.0% |
| 2020-2025E | 2.0% |
| 2025E-2030E | 1.8% |

单位: 万人

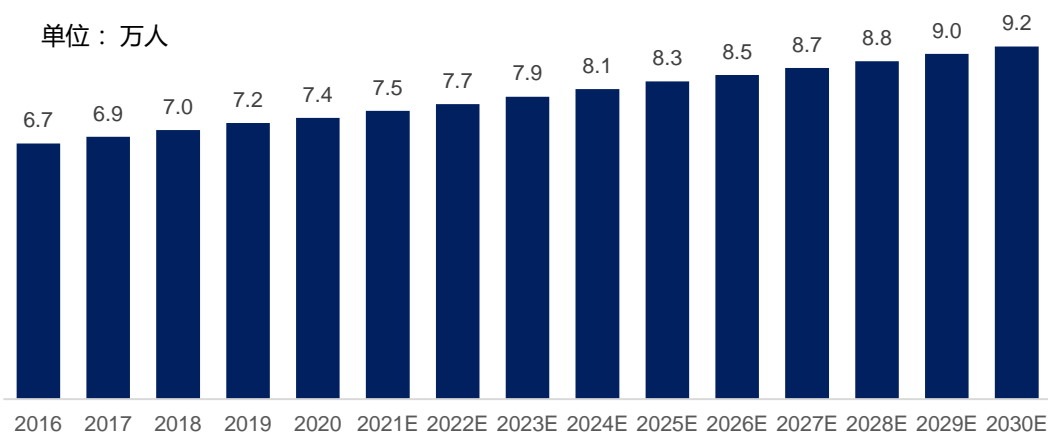


数据来源: 弗若斯特沙利文分析

肾癌在中国是低发瘤种，但中国人口基数大，肾癌发病数排全球第一。中国肾癌的发病人数从 2016 年的 6.7 万人增长到 2020 年的 7.4 万人，复合年增长率为 2.4%。预计到 2025 年，中国肾癌的发病人数为 8.3 万人，年复合增长率为 2.5%；至 2030 年，中国肾癌的发病人数将达到 9.2 万人，年复合增长率为 2.1%。下图显示中国肾癌的发病人数：

中国肾癌发病人数，2016-2030E

| 期间 | 年复合增长率 |
|-------------|--------|
| 2016-2020 | 2.4% |
| 2020-2025E | 2.5% |
| 2025E-2030E | 2.1% |



数据来源：弗若斯特沙利文分析

1.2 透明细胞肾细胞癌 (ccRCC) 概览

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤，占肾脏恶性肿瘤的 80%~90%。透明细胞肾细胞癌也是最常见的肾癌病理亚型，根据国家卫健委 2018 年发布的肾癌诊疗规范，其约占肾癌的 60%~85%。透明细胞肾细胞癌是一种肾脏皮质肿瘤，其特征在于具有透明细胞质的恶性上皮细胞和孔隙-肺泡（嵌套）或腺苷生长图案，其散布着复杂的杂散脉管系统。透明细胞肾细胞癌在所有肾细胞癌病理类型中预后最差，复发及转移的潜能最高。

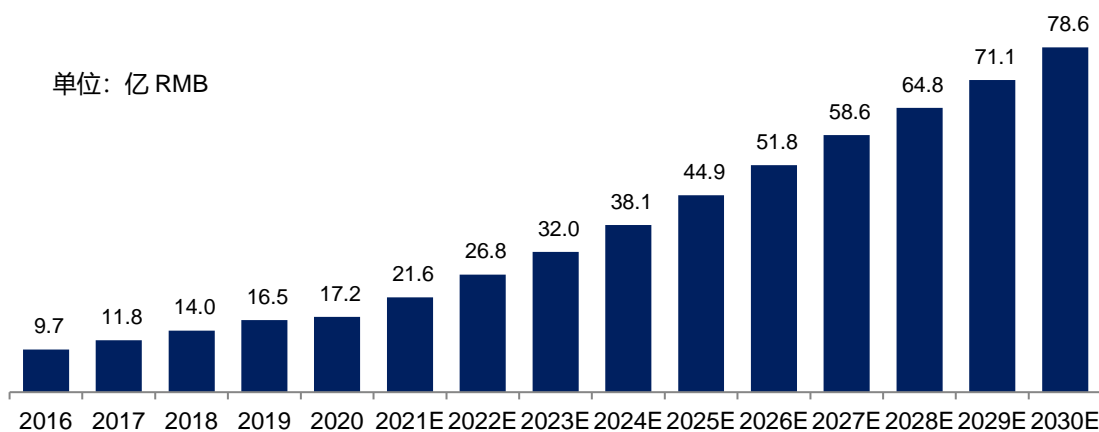
1.3 中国透明细胞肾细胞癌 (ccRCC) 药物市场规模和未来预测 (2016-2030E)

中国透明细胞肾细胞癌 (ccRCC) 药物市场规模逐年增长，从 2016 年的 9.7 亿人民币增长至 2020 年的 17.2 亿人民币，年复合增长率为 15.3%。预计到 2025 年，在年复合增长率为

21.2%的情况下，中国透明细胞肾细胞癌（ccRCC）药物的市场规模可达到 44.9 亿人民币，之后以 11.8%的年复合增长率进一步增长，预计于 2030 年达到 78.6 亿人民币。下图显示中国透明细胞肾细胞癌（ccRCC）市场规模：

中国透明细胞肾细胞癌（ccRCC）市场规模，2016-2030E

| 期间 | 年复合增长率 |
|-------------|--------|
| 2016-2020 | 15.3% |
| 2020-2025E | 21.2% |
| 2025E-2030E | 11.8% |



数据来源：弗若斯特沙利文分析

1.4 中国及全球当前获批肾细胞癌（RCC）药品的竞争格局

透明细胞肾细胞癌（Clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）是最常见的肾癌病理亚型，也是肾细胞癌的最常见类型，约占肾细胞癌 70%。目前中国获批的肾细胞癌药品主要为靶向药物以及免疫治疗中细胞因子治疗药物，而全球获批药物中，除了靶向药物和细胞因子治疗药物外，免疫治疗药物中还包括了免疫检查点抑制剂，如帕博利珠单抗等。

下表展示了中国已获批用于治疗肾细胞癌的药物：

| 通用名 | 商品名 | 企业名称 | 获批适应症 | 首次获批时间 | 2021 国家医保 |
|--------------------|-----|------|---|--------|-----------|
| 注射用重组人干扰素α2b(假单胞菌) | 利分能 | 哈药集团 | 白血病，病毒感染，多发性骨髓瘤，黑色素瘤，霍奇金淋巴瘤，基底细胞癌，尖锐湿疣，卡波西肉瘤，卵巢癌，膀胱癌，肾细胞癌，水痘带状疱疹病毒感染，慢性肝炎 | 1996 | 乙类 |

| | | | | | |
|---------------------|------|----------|--|------|----|
| 重组人干扰素α2a注射液 | 因特芬 | 沈阳三生制药 | 白血病, 丙型病毒性肝炎, 病毒性肺炎, 病毒感染, 丁型病毒性肝炎, 多发性骨髓瘤, 非霍奇金淋巴瘤, 宫颈炎, 黑色素瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 慢性白血病, 毛细细胞白血病, 膀胱癌, 肉瘤, 上呼吸道感染, 水痘带状疱疹病毒感染, 乙型病毒性肝炎, 肿瘤, 肾癌, 蕈样真菌病 | 1997 | 乙类 |
| 重组人白介素-2注射液 | 新德路生 | 北京四环生物制药 | 腹水, 黑色素瘤, 肿瘤, 肾癌 | 1997 | 乙类 |
| 注射用重组人白介素-2 | 英路因 | 沈阳三生制药 | 黑色素瘤, 肾细胞癌, 肾癌, 肺结核, 恶性胸腹水 | 1997 | 乙类 |
| 注射用重组人白介素-2 | - | 长春生物制品 | 腹水, 肝癌, 黑色素瘤, 类风湿关节炎, 淋巴瘤, 免疫缺陷, 膀胱癌, 乳腺癌, 肾细胞癌, 系统性红斑狼疮, 乙型病毒性肝炎, 肿瘤, 肺癌, 肺结核, 直肠癌, 干燥综合征 | 1997 | 乙类 |
| 注射用人白介素-2 | 远策欣 | 北京远策药业 | 黑色素瘤, 肾癌 | 1997 | 乙类 |
| 注射用人白介素-2 | 悦康仙 | 北京亚东生物 | 腹水, 肝癌, 黑色素瘤, 类风湿关节炎, 淋巴瘤, 免疫缺陷, 膀胱癌, 乳腺癌, 肾细胞癌, 系统性红斑狼疮, 乙型病毒性肝炎, 肿瘤, 肺癌, 肺结核, 直肠癌 | 1998 | 乙类 |
| 注射用重组人干扰素α2a | 迪恩安 | 辽宁卫星生物 | 白血病, 丙型病毒性肝炎, 病毒性肺炎, 病毒感染, 丁型病毒性肝炎, 多发性骨髓瘤, 宫颈炎, 黑色素瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 慢性白血病, 膀胱癌, 肉瘤, 上呼吸道感染, 水痘带状疱疹病毒感染, 乙型病毒性肝炎, 肿瘤, 肾癌, 蕈样真菌病 | 1998 | 乙类 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 莱福隆 | 浙江北生药业 | 白血病, 病毒感染, 多发性骨髓瘤, 黑色素瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 卡波西肉瘤, 卵巢癌, 膀胱癌, 肾细胞癌, 水痘带状疱疹病毒感染, 慢性肝炎 | 1999 | 乙类 |
| 注射用重组人白介素-2(125A1a) | 欣吉尔 | 北京双鹭药业 | 病毒感染, 肝癌, 黑色素瘤, 结直肠癌, 类风湿关节炎, 淋巴瘤, 麻风分枝杆菌感染, 免疫缺陷, 膀胱 | 1999 | 乙类 |

| | | | | | |
|------------------------|------|--------|--|------|----|
| | | | 癌, 乳腺癌, 肾细胞癌, 系统性红斑狼疮, 乙型病毒性肝炎, 肺癌, 肺结核, 直肠癌, 恶性胸腹水 | | |
| 注射用重组人干扰素 α -2b | 甘乐能 | 默沙东制药 | 丙型病毒性肝炎, 丁型病毒性肝炎, 多发性骨髓瘤, 非霍奇金淋巴瘤, 黑色素瘤, 卡波西肉瘤, 毛细胞白血病, 肾细胞癌, 血小板增多, 乙型病毒性肝炎, 人乳头瘤病毒相关肿瘤, 慢性髓性白血病 | 1999 | 乙类 |
| 重组人干扰素 α 2b注射液 | 长生扶康 | 长春生物制品 | 白血病, 病毒感染, 多发性骨髓瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 卡波西肉瘤, 卵巢癌, 膀胱癌, 肾细胞癌, 水痘带状疱疹病毒感染, 慢性肝炎 | 2000 | - |
| 注射用重组人干扰素 α 2b | 凯孚 | 北京凯因科技 | 单纯疱疹病毒性角膜炎, HIV 相关卡波西肉瘤, 慢性白血病, 慢性髓性白血病, 病毒性肝炎, 疱疹病毒感染, HIV 感染, 肾癌, 肿瘤, 乙型病毒性肝炎, 丙型病毒性肝炎, 唇疱疹, 生殖器疱疹, 宫颈柱状上皮异位, 白血病, 肉瘤, 毛细胞白血病, 淋巴瘤, 黑色素瘤, 慢性肝炎, 水痘带状疱疹病毒感染, 肾细胞癌, 膀胱癌, 卵巢癌, 卡波西肉瘤, 尖锐湿疣, 基底细胞癌, 霍奇金淋巴瘤, 多发性骨髓瘤, 病毒感染 | 2001 | - |
| 注射用重组人白介素-2 | 安捷素 | 山东鲁杰生物 | 黑色素瘤, 肾细胞癌 | 2001 | 乙类 |
| 注射用重组人白介素-2(I) | 泉奇 | 山东泉港药业 | 腹水, 肝癌, 黑色素瘤, 类风湿关节炎, 淋巴瘤, 免疫缺陷, 膀胱癌, 乳腺癌, 肾细胞癌, 系统性红斑狼疮, 乙型病毒性肝炎, 肿瘤, 肺癌, 肺结核, 直肠癌, 干燥综合征 | 2001 | 乙类 |
| 重组人干扰素 α -2a注射液 | 罗尧慷 | 罗氏制药 | 多发性骨髓瘤, 黑色素瘤, 尖锐湿疣, 血小板增多, 乙型病毒性肝炎, 肾细胞癌, 骨髓增生性肿瘤, 丙型病毒性肝炎, 非霍奇金淋巴瘤, 毛细胞白血病, 皮肤 T 细胞淋巴瘤, HIV 相关卡波西肉瘤, 慢性髓性白血病 | 2002 | 乙类 |

| | | | | | |
|--------------|-----|----------|---|------------|-----------|
| 重组人干扰素α2b注射液 | 辛化诺 | 上海华新生物 | 白血病, 病毒感染, 多发性骨髓瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 卡波西肉瘤, 卵巢癌, 膀胱癌, 肾细胞癌, 水痘带状疱疹病毒感染, 慢性肝炎 | 2003 | 乙类 |
| 注射用重组人干扰素α2b | 尤尼隆 | 海南通用同盟药业 | 白血病, 病毒感染, 多发性骨髓瘤, 黑色素瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 卡波西肉瘤, 卵巢癌, 膀胱癌, 肾细胞癌, 水痘带状疱疹病毒感染, 慢性肝炎 | 2004 | 乙类 |
| 注射用重组人干扰素α2b | - | 北京瑞得合通 | 白血病, 病毒感染, 多发性骨髓瘤, 霍奇金淋巴瘤, 基底细胞癌, 尖锐湿疣, 卡波西肉瘤, 卵巢癌, 膀胱癌, 肾细胞癌, 水痘带状疱疹病毒感染, 慢性肝炎 | 2005/01/04 | 乙类 |
| 甲苯磺酸索拉非尼片 | 多吉美 | 拜耳医药保健 | 肝细胞癌, 甲状腺癌, 肾细胞癌 | 2006/09/12 | 乙类 |
| 苹果酸舒尼替尼胶囊 | 索坦 | 辉瑞制药 | 肾细胞癌, 胃肠道间质瘤, 胰腺神经内分泌肿瘤 | 2007/10/30 | 乙类 |
| 依维莫司片 | 飞尼妥 | 诺华制药 | 室管膜下巨细胞星形细胞瘤, 结节性硬化症, 肾血管平滑肌脂肪瘤, 肾细胞癌, 胰腺神经内分泌肿瘤, HR 阳性、HER2 阴性乳腺癌 | 2013/1/22 | 2021 谈判品种 |
| 阿昔替尼片 | 英立达 | 辉瑞制药 | 肾细胞癌 | 2015/04/29 | 2021 谈判品种 |
| 培唑帕尼片 | 维全特 | 诺华制药 | 肾细胞癌 | 2017/02/21 | 2021 谈判品种 |
| 苹果酸舒尼替尼胶囊 | - | 江苏豪森药业 | 胃肠道间质瘤, 肾细胞癌, 胰腺神经内分泌肿瘤 | 2020/05/07 | 乙类 |
| 甲苯磺酸索拉非尼片 | - | 北京亚宝生物药业 | 肾细胞癌, 肝细胞癌, 甲状腺癌 | 2021/04/20 | 乙类 |

资料来源: NMPA、弗若斯特沙利文分析

下表展示了 FDA 已获批用于治疗透明细胞肾细胞癌的药物:

| 通用名 | 商品名 | 企业名称 | 适应症 | 获批时间 |
|------------|-----------|--------------------|--|-----------|
| 重组人白细胞介素 2 | PROLEUKIN | Chiron Corporation | 黑色素瘤, 肾细胞癌 | 1992/5/5 |
| 贝伐珠单抗 | AVASTIN | 基因泰克 | 胶质母细胞瘤, 结直肠癌, 卵巢癌, 肾细胞癌, 输卵管癌, 宫颈癌, 腹膜癌, 肝细胞癌, HER2 阴性乳腺癌, 非鳞状非小细胞肺癌 | 2004/2/26 |

| 通用名 | 商品名 | 企业名称 | 适应症 | 获批时间 |
|------------|-----------|----------------------|---|------------|
| 索拉非尼 | NEXAVAR | 拜耳医药 | 肾细胞癌,甲状腺癌,肝细胞癌 | 2005/12/1 |
| 舒尼替尼 | SUTENT | CPPI CV | 肾细胞癌,胃肠道间质瘤,胰腺神经内分泌肿瘤 | 2006/1/26 |
| 坦罗莫司 | TORISEL | PF PRISM | 肾细胞癌 | 2007/5/30 |
| 帕唑帕尼 | VOTRIENT | 诺华制药 | 软组织肉瘤,肾细胞癌 | 2009/10/19 |
| 伊匹木单抗 | YERVOY | 百时美施贵宝 | 非小细胞肺癌,黑色素瘤,结直肠癌,肾细胞癌,肝细胞癌,胸膜间皮瘤 | 2011/3/25 |
| 阿昔替尼 | INLYTA | PF PRISM | 肾细胞癌 | 2012/1/27 |
| 帕博利珠单抗 | KEYTRUDA | 默沙东制药 | 非小细胞肺癌,黑色素瘤,结直肠癌,Merkel 细胞癌,膀胱癌,乳腺癌,肾细胞癌,实体瘤,小细胞肺癌,纵隔大B 细胞淋巴瘤,子宫内膜癌,胃癌,宫颈癌,尿路上皮癌,胃食管交界处癌,肝细胞癌,头颈部鳞状细胞癌,鳞状非小细胞肺癌,经典型霍奇金淋巴瘤,食管鳞癌,皮肤鳞状细胞癌,三阴性乳腺癌,非鳞状非小细胞肺癌 | 2014/9/4 |
| 纳武利尤单抗 | OPDIVO | 百时美施贵宝 | 非小细胞肺癌,黑色素瘤,结直肠癌,肾细胞癌,小细胞肺癌,胃癌,肺癌,尿路上皮癌,肝细胞癌,头颈部鳞状细胞癌,胸膜间皮瘤,经典型霍奇金淋巴瘤,食管鳞癌 | 2014/12/22 |
| 仑伐替尼 | LENVIMA | 卫材药业 | 肾细胞癌,子宫内膜癌,肝细胞癌,甲状腺分化癌 | 2015/2/13 |
| 纳武利尤单抗 | OPDIVO | 百时美施贵宝 | 非小细胞肺癌,黑色素瘤,结直肠癌,肾细胞癌,小细胞肺癌,胃癌,肺癌,尿路上皮癌,肝细胞癌,头颈部鳞状细胞癌,胸膜间皮瘤,经典型霍奇金淋巴瘤,食管鳞癌 | 2015/3/4 |
| 卡博替尼 | CABOMETYX | Exelixis | 肾细胞癌,肝细胞癌,甲状腺分化癌 | 2016/4/25 |
| 阿维鲁单抗 | BAVENCIO | EMD SERONO | Merkel 细胞癌,肾细胞癌,尿路上皮癌 | 2017/5/9 |
| 贝伐珠单抗-AWWB | MVASI | 安进制药 | 非小细胞肺癌,胶质母细胞瘤,结直肠癌,肾细胞癌,宫颈癌 | 2017/9/14 |
| 贝伐珠单抗-bvzr | ZIRABEV | 辉瑞制药 | 非小细胞肺癌,胶质母细胞瘤,结直肠癌,肾细胞癌,宫颈癌 | 2019/6/27 |
| 替沃扎尼 | FOTIVDA | AVEO PHARMACEUTICALS | 肾细胞癌 | 2021/3/10 |
| Belzutifan | WELIREG | 默沙东制药 | von Hippel-Lindau 综合征,肾细胞癌 | 2021/8/13 |

资料来源: FDA、弗若斯特沙利文分析

1.5 细胞治疗的定义与分类

细胞治疗是指将来自患者（自体细胞）或供体（异体细胞）的活细胞转移到患者体内，来替代受损或患病的细胞或刺激身体的免疫反应或再生。用于癌症治疗的细胞治疗一般使用干细胞和免疫细胞，主要包括干细胞疗法（Stem-cell therapy）、过继细胞转移疗法（Adoptive Cell Transfer Therapy, ACT）和其他疗法。



资料来源：文献分析，弗若斯特沙利文分析

1.6 TCR-T 疗法概览

TCR-T 疗法是细胞受体基因工程改造的 T 细胞疗法（T Cell Receptor- Gene Engineered T Cells）的简称，它通过向普通 T 细胞中转导嵌合抗原受体（融合抗原结合域及 T 细胞信号结构域）或者 TCR α/β 异二聚体，来提高特异性识别肿瘤相关抗原（Tumor Associated Antigen, TAA）的 T 细胞抗原受体（TCR）的亲合力和免疫细胞战斗力，使 T 淋巴细胞能够重新高效的识别靶细胞，并在体内发挥更强的抗肿瘤免疫效应。基于不同的靶点选择，TCR-T 可针对不同的适应症，目前已在黑色素瘤、肝癌、多发性骨髓瘤、肉瘤、肺癌中初步显示了疗效。

1.7 全球 TCR-T 疗法在研管线竞争格局

目前全球仅有一款 TCR-T 产品获批，为生物技术公司 Immunocore 的 TCR-T 产品 Kimmtrak (tebentafusp-tebn)，于 2022 年 1 月 25 日获得 FDA 批准用于治疗不可切除或转移性葡萄膜黑色素瘤。Kimmtrak 由两部分融合而成，包括具有高亲和力的可溶性 T 细胞受体和抗 CD3 的免疫效应结构域。这款疗法能特异性地靶向 gp100，一种在黑色素细胞和黑色素瘤中

表达的抗原。在 Kimmtrak 临床 III 期试验中，评估了 Kimmtrak 作为单药疗法的疗效和安全性，对照组包括达卡巴嗪，帕博利珠单抗和易普利姆玛治疗。临床 III 期试验结果显示，使用 Kimmtrak 患者的中位总生存率为 21.7 个月，而对照组患者为 16 个月，显著延长了总生存期，且死亡风险降低 49%。安全性上，治疗相关不良事件具有可控性。

全球已获批 TCR-T 产品

| 商品名 | 公司名称 | 靶点 | 获批日期 | 获批适应症 |
|----------|------------|------------|-----------|---------|
| Kimmtrak | Immunocore | CD3, gp100 | 2022/1/25 | 葡萄膜黑色素瘤 |

资料来源：FDA、弗若斯特沙利文分析

全球使用 TCR-T 疗法的研究正在进行中，靶向 NY-ESO-1 抗原较为常见，该抗原在多种癌症中具有表达，如骨髓瘤、黑色素瘤等。此外，其他肿瘤睾丸相关抗原，如 PRAME 和 MAGE 蛋白，也是 TCR-T 疗法流行的靶点。全球在研 TCR-T 产品自 2019 年起集中进入临床试验阶段，目前均处于临床 I 期和 II 期阶段。

下表展示了全球在研 TCR-T 疗法产品：

| 产品 | 靶点 | 适应症 | 申办者 | 临床阶段 | 首次公示日期 |
|--------------------------|---------|-------------------------|--|--------|------------|
| 800 TCR | HERV-E | 肾透明细胞癌 | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), T-Cure, Immunotech Biopharm | I 期 | 2017/11/28 |
| ADP-A2M4 | MAGE-A4 | 粘液样脂肪肉瘤, 滑膜肉瘤 | Adaptimmune Therapeutics | II 期 | 2019/7/9 |
| | | 头颈癌 | Adaptimmune Therapeutics | II 期 | 2020/5/27 |
| ADP-A2M4CD8 | MAGE-A4 | 胃食管交界处癌, 食管癌 | Adaptimmune Therapeutics | II 期 | 2021/2/8 |
| | | 尿路上皮癌, 头颈癌, 非小细胞肺癌, 食管癌 | Adaptimmune Therapeutics | I 期 | 2019/7/3 |
| MDG101 | PRAME | 骨髓性和淋巴性肿瘤 | MediGene | I/II 期 | 2018/03/21 |
| IMCnyeso | CD3 | 实体瘤 | Immunocore | I/II 期 | 2018/04/05 |
| LioCyx | HBV | 肝细胞癌 | Lion TCR | I/II 期 | 2018/7/20 |
| Gavocabtagene Autoleucel | MSLN | 胸膜间皮瘤, 卵巢癌, 胆道癌, 非小细胞肺癌 | TCR2 Therapeutics | I/II 期 | 2019/04/01 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|------------------|---|---|------------|------------|
| IMC-C103C | MAGEA4 | 实体瘤 | Immunocore | I/II 期 | 2019/05/23 |
| PD-1/EBV 靶向 TCR-T | PD-1 | 头颈癌 | 北京天科雅 | I/II 期 | 2019-10-23 |
| IMC-F106C | PRAME | 肿瘤 | Immunocore | I/II 期 | 2020/01/30 |
| TC-110 | RNR、POLA、UL52 | 急性淋巴细胞白血病, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 滤泡性淋巴瘤 | TCR2 Therapeutics | I/II 期 | 2020/03/22 |
| Anti-NY ESO-1 TCR-transduced T cells | HLA-A2, NY-ESO-1 | 期转移性滑膜肉瘤、黑色素瘤、膀胱癌、卵巢癌、肺癌、食道癌、乳腺癌、胰腺癌、肾癌、胃癌、胆道癌、多发性骨髓瘤及神经母细胞瘤等各类晚期恶性肿瘤 | 因诺免疫 | I 期 | 2015/5/12 |
| ADP-A2M10 | MAGE-A10 | 非小细胞癌, 尿路上皮癌, 黑色素瘤, 头颈癌 | Adaptimmune Therapeutics | I 期 | 2016/11/7 |
| ADP-A2AFP | FAP | 肝细胞癌 | Adaptimmune Therapeutics | I 期 | 2017/4/25 |
| KITE-718 | MAGEA3、MAGEA6 | 肿瘤 | Kite Pharma | I 期 | 2017/4/26 |
| HPV-E6 靶向 TCR-T | HPV E6 | 宫颈癌, 头颈癌 | 北京天科雅 | I 期 | 2018/05/28 |
| - | - | 白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征 | 安徽安科 | 进行中 (尚未招募) | 2018/11/19 |
| HPV16 E7 | HPV E7 | 肿瘤 | Kite Pharma | I 期 | 2019/4/10 |
| TAEST16001 | HLA,NY-ESO-1 | 软组织肉瘤, 实体瘤 | 香雪精准 | I 期 | 2020/1/8 |
| MDG1021 | PRAME | 复发或顽固的血液学恶性肿瘤 | MediGene | I 期 | 2020/7/1 |
| 820 TCR | KK-LC-1 | 胃癌, 乳腺癌, 宫颈癌, 肺癌, 其他 KK-LC-1 阳性上皮癌 | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), T-Cure | I 期 | 2021/09/05 |
| CRTE7A2-01 | HPV-16 | 宫颈癌, 肛门癌, 头颈癌 | 可瑞生物 | I 期 | 2021/11/5 |
| TC-E202 | PD-1,HPV E6 | 宫颈癌 | 广东天科雅 | I 期 | 2021/12/21 |

资料来源: FDA、CDE、公司官网、文献分析、弗若斯特沙利文分析

1.8 HERV-E 靶点介绍

HERV-E 靶点是人类内源性逆转录病毒 (HERV) 序列之一, 在正常情况下一般保持静默状

态，而在肿瘤发展过程中则可能被激活。目前越来越多的 HERV 基因和蛋白质被证明在不同的癌症中表达，这显示了 HERV 衍生抗原成为肿瘤免疫治疗的优秀靶标的可能。

以肾透明细胞癌 (ccRCC) 为例。VHL 缺陷型 ccRCC 是最常见的肾癌类型，大约 70% 的 ccRCC 病例与 von Hippel-Lindau (VHL) 肿瘤抑制基因的失活有关。在该类型中，由于 VHL 肿瘤抑制基因失活，导致了缺氧诱导因子 HIF-2 α 转录因子的过表达，致使长末端重复序列 (LTR) 的 DNA 高甲基化，从而使 HERV-E 过表达，这种过表达使其成为透明细胞癌免疫治疗的理想靶点。此外，HERV-E 的激活和表达亦在其他癌症中显示出了影响，包括乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫癌等。随着研究的不断深入，HERV-E 在人类癌症治疗中的重要性将日益增加。通过对 HERV-E 的研究，结合 TCR-T 疗法的应用，未来可给多个癌症增加新的治疗模式。

1.9 中国及全球 HERV-E 靶点药物在研管线竞争格局

由于 HERV-E 是非常新颖的靶点，根据公开信息，目前仅有一款 HERV-E 靶点药品在美国开展了由研究者发起的临床试验 (Investigator-Initiated Clinical Trial, "IIT")：

| 产品 | 靶点 | 药物类型 | 适应症 | 申办者 | 临床阶段 | 试验登记日期 |
|--|--------|------|--------|--|------|------------|
| HERV-E TCR Transduced Autologous T Cells | ERVE-4 | 生物药 | 肾透明细胞癌 | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), T-Cure, Immunotech Biopharm | I期 | 2017/11/28 |

资料来源：CDE、文献分析、弗若斯特沙利文分析

1.10 靶向 HERV-E 的 TCR-T 疗法的先进性及市场应用前景分析

(1) 现有肾癌靶向药品治疗存在局限性

转移性肾细胞癌 (RCC) 是一种无法治愈的疾病。目前针对这种疾病的治疗包括连续施用 VEGF、mTOR 抑制剂和免疫疗法 (高剂量 (HD) IL-2 或免疫检查点抑制剂) 等药剂。

2005 年 FDA 批准索拉非尼上市，标志着肾癌正式进入靶向治疗时代。接受靶向药物治疗患

者的 PFS 提高 2 倍, 总生存期(overall survival, OS)也有较大提升。但随着使用经验增加, 靶向治疗面临一些难题: 一是分子靶向药物治疗疗效及生存获益个体化差异明显, 同样病理类型的患者生存时间差异较大; 二是部分患者的不良反应严重, 出现减量或停药现象, 无法完成治疗; 三是绝大多数患者治疗过程中会出现耐药情况, 需更换二线治疗药物。此外, 使用大剂量 IL-2 或免疫检查点抑制剂或可实现长期生存, 但在接受免疫疗法治疗的患者中, 四分之三的患者无应答。异基因造血干细胞移植也能在转移性透明细胞 RCC (ccRCC) 患者中诱导长期疾病消退, 但造血干细胞移植可能是有毒的, 并且与 10-20% 的手术相关死亡风险相关。

由于现有肾癌治疗仍存在局限性, 临床仍有巨大的未满足需求, 因此开发具有更持久疗效、能减少耐药性问题和毒性问题的新疗法, 成为一个重要的研究内容。

(2) TCR-T 疗法在实体瘤治疗上具有明显的优势

TCR-T 能靶向更多抗原, 容易进入细胞内部。区别于仅能识别表面抗原的 CAR-T 疗法, TCR-T 细胞既能识别肿瘤表面抗原, 还可识别肿瘤内部抗原, 容易突破实体瘤的防线。在 TCR-T 治疗实体瘤过程中, 由于 MHC 分子能够呈现从细胞表面和细胞内蛋白中获得的肽链, 因此 TCRs 能够靶向更多种抗原, 当 TCR-T 对实体瘤发起攻击时, TCR-T 得以与更多肿瘤细胞结合, 并溶入肿瘤细胞内部, 使得药物分布均衡, 有效率较高。T 细胞还配备了靶向其互补癌症抗原的特定受体, 这极大地增强了治疗的个性化, 为患者提供了更积极的治疗潜力。

此外, TCR-T 作用时间长, 且安全性高。TCR-T 完全人源化, 本身就在人体内自然表达, 所以不会引起机体的免疫排斥。同时由于 TCR-T 细胞具有免疫记忆功能, 因此可以在体内作用更长时间。TCR-T 的 TCR 来自于患者的血液样本, 且特异性较高, 有较好的安全性。目前 TCR-T 临床试验出现细胞因子风暴的频率较少, 其严重程度也较低。这可能与 TCR-T 的自然信号系统激活和主要针对实体瘤有关。

(3) HERV-E 在多种恶性肿瘤中选择性表达

HERV-E 被发现在超过 80% 的透明细胞肾癌中选择性表达，而在正常组织中却没有表达，因此成为晚期肾癌治疗的优秀靶点。同时，HERV-E 还越来越多的在其他癌症或疾病中检出。Darko 等人发现 HERV-E 与尿路上皮癌的发生相关，Wang-Johanning F 等人发现在卵巢癌中有三种不同的 HERV 在卵巢癌中表达，其中就包括 HERV-E。此外，HERV-E 还被发现在前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、结肠癌细胞中表达，并与系统性红斑狼疮的发生有关。这些研究都展现了 HERV-E 靶点的应用潜力，肿瘤相关的 HERV-E 发生率和转录水平差异可以提供分子基础，成为恶性肿瘤潜在的标志物。

(4) 先入者可能形成市场独占

目前发展最为成熟的 CAR-T 疗法已经多次在血液肿瘤方面取得了令人惊叹的临床突破，但在实体瘤方面却很难有成功案例。TCR-T 疗法则可能成为实体瘤细胞免疫治疗领域开发的重大突破。从 TCR-T 治疗市场竞争情况来看，目前全球范围内共有 20 款 TCR-T 在研项目，其中中国有 7 款相关在研产品。以上产品的研发进度大多在临床 I 期和 II 期，且均无以肾细胞癌为主要适应症的产品。现有肾癌 TCR-T 疗法的开发将具有极大的先发优势。凭借独特的靶点及适应症选择，相关产品上市后将享有一定的市场独占性。

在目前 TCR-T 靶点选择中，NY-ESO-1 和 MAGE 等靶点有较多研究进行，而 HERV-E 则属非常新颖的靶点，目前的研究属于 First in Class。HERV 也被证明在多种细胞中表达，以肾癌适应症开发为切入点，此后可在其他癌种中扩大应用，在未来 TCR-T 疗法中占据一定主导地位。T-Cure 的 800 TCR 产品靶向 HERV-E，并识别 HLA A11 表面抗原，该单倍型抗原在东亚地区中更为常见，因而 800 TCR 产品在中国市场拥有更大应用潜力。