

中国细胞与基因治疗产业发展白皮书

China Cell and Gene Therapy Industry Development White Paper

2021年06月

报告提供的任何内容（包括但不限于数据、文字、图表、图像等）均系沙利文独有的高度机密性文件（在报告中另行标明出处者除外）。未经沙利文事先书面许可，任何人不得以任何方式擅自复制、再造、传播、出版、引用、改编、汇编本报告内容，若有违反上述约定的行为发生，沙利文保留采取法律措施、追究相关人员责任的权利。沙利文开展的所有商业活动均使用“沙利文”的商号、商标，沙利文无任何前述名称之外的其他分支机构，也未授权或聘用其他任何第三方代表沙利文开展商业活动。

摘要

沙利文谨此发布《中国细胞与基因治疗产业发展白皮书》。本报告旨在分析中国细胞与基因治疗（Cellular and Gene Therapy, CGT）行业发展现状、行业特点、治疗领域、驱动因素及发展趋势，并聚焦中国医药CGT行业市场竞争态势，反映该市场领袖梯队企业的差异化竞争优势。2021年第二季度，沙利文对中国医药CGT行业进行了市场规模分析，反映了过去和未来几年全球和中国医药研发投入、细胞和基因疗法市场规模及治疗应用领域等。

本市场报告提供的医药CGT行业分析亦反映出中国医药行业整体的动向。报告最终对领袖梯队的判断、竞争趋势分析仅适用于本年度中国医药CGT行业发展周期。

本报告所有图、表、文字中的数据均源自弗若斯特沙利文咨询（中国）调查，数据均采用四舍五入，小数计一位。

■ 患者需求及技术创新助推CGT行业增长

CGT已在遗传病及恶性肿瘤领域取得重大成果，并为广大慢性病及传染病患者带来希望。这些疾病领域存在许多未被满足的临床需求，而CGT的独特优势有望从根源上治愈这类疾病。CGT技术包括载体递送技术、基因编辑技术、CAR-T细胞技术等不断迭代创新也助力CGT行业快速发展。

■ CXO发展带动CGT行业增长

CXO能为小型制药、生物技术初创公司和虚拟医药公司提供必要的研发设施和GMP制造工厂以及相关人才，其专业团队、丰富的生产平台和严格的质检措施为公司研发CGT产品节约成本，规避风险并缩短研发进程，推动了生物技术公司CGT研发的积极性，促进CGT行业发展。

■ 多元化医保支付模式将促进CGT商业化发展

2016年至2020年，中国CGT市场复合年增长率为12%，预测未来中国CGT市场规模仍保持快速增长趋势。欧美国家多元化医保支付模式下，CGT的医保覆盖推动了其商业化发展。预计中国多元化医保体系也将为CGT商业化铺平道路。

■ 中国CGT行业未来可期

(1) 科学技术的进步创新为CGT产业发展蓄力；(2) 政府鼓励研发，不断增加的研发开支刺激了药物及疗法创新；(3) CGT从根源治疗疾病，单次治疗带来长期疗效，相比于传统药物有着独特优势；(4) 患者众多且存在许多未被满足的临床需求，CGT提供了新选择；(5) CGT上市产品主要应用于遗传性罕见病和恶性肿瘤，但临床试验治疗领域广泛，未来CGT将在更多疾病领域大放异彩；(6) 政府对CGT行业监管制度的完善和支持性政策，为其带来更多商机。

目录

◆ 名词解释	-----	06
◆ 细胞和基因治疗（CGT）定义与原理介绍	-----	09
• 基因治疗介绍	-----	09
• 细胞治疗介绍	-----	10
◆ 细胞和基因治疗发展历程	-----	11
◆ 中国CGT发展介绍	-----	12
◆ CGT主要技术介绍	-----	13
◆ CAR-T细胞技术介绍	-----	14
◆ 干细胞疗法介绍	-----	15
◆ 基因治疗技术	-----	16
• 病毒为载体的递送技术	-----	16
• 基因编辑技术	-----	17
• 基因编辑技术比较	-----	18
◆ CGT优势分析	-----	19
◆ CGT应用一览	-----	20
◆ CGT在遗传病治疗领域	-----	21
• 脊髓性肌肉萎缩	-----	21
• 地中海贫血症	-----	22
• 先天性黑蒙症	-----	23
◆ CGT在恶性肿瘤治疗领域	-----	24
• 血液瘤	-----	24
• 黑色素瘤	-----	26
◆ CGT在慢性病治疗领域	-----	27
• 糖尿病	-----	27
• 阿兹海默症	-----	28

目录

◆ CGT在抗病毒治疗领域	29
• 艾滋病	29
◆ 美国CGT相关监管发展历程	31
◆ 美国CGT相关主要政策	32
◆ 中国CGT相关监管发展历程	34
◆ 中国CGT相关主要政策	35
◆ 美国FDA已批准CGT产品	37
◆ 欧洲EMA已批准CGT产品	39
◆ CGT医保支付趋势分析	40
◆ 全球CGT临床试验	41
◆ 基因治疗临床试验	42
• 按治疗领域拆分	42
• 按临床阶段拆分	43
◆ 全球及中国CGT行业市场规模	44
◆ CAR-T细胞疗法市场规模	45
◆ 中国CGT市场驱动力分析	46
◆ CGT产业的驱动力分析	47
• 医药市场规模分析	47
• 研发投入分析	48
• CXO分析	49
• 投融资分析	50
◆ 中国CGT市场发展趋势分析	51
◆ 国内外CGT资本市场表现回顾	52
◆ 国内外重要CGT公司介绍	53
• 诺华	53

目录

• 罗氏	-----	53
• 药明巨诺	-----	54
• 复兴凯特	-----	54
• Bluebird	-----	55
• Biomarin	-----	55
• 普瑞金	-----	56
• 科济生物	-----	56
◆ 方法论	-----	57
◆ 法律声明	-----	58

名词解释

- ◆ **NMPA**：国家药品监督管理局。
- ◆ **FDA**：美国食品药品监督管理局。
- ◆ **CDE**：国家药品监督管理局药品审评中心
- ◆ **IND**：Investigational New Drug，新药临床研究在进行临床试验前，需要进行的研究性新药（IND）申请。
- ◆ **NDA**：新药申请（New Drug Application）。指药物完成临床试验后向NMPA提交的新药注册申请。
- ◆ **BLA**：生物制品许可申请（Biologics License Application）。
- ◆ **CGT**：细胞和基因疗法（Cell and Gene Therapy）。
- ◆ **CAR-T疗法**：嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T）疗法是指通过基因修饰技术，将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转入T细胞，使T细胞能够识别肿瘤细胞表面的特异性抗原，并通过释放多种免疫因子杀伤肿瘤细胞，从而达到治疗肿瘤的目的，而且还可形成T细胞免疫记忆从而获得特异性的抗肿瘤长效机制的疗法。
- ◆ **TCR-T疗法**：T细胞受体基因工程改造T细胞（T cell receptor-gene engineered T cells, TCR-T）疗法是指通过对自身T细胞进行肿瘤抗原特异性TCR基因工程改造，使之能够特异性识别肿瘤细胞并发挥抗肿瘤免疫反应的过继免疫治疗方法，对体内缺乏肿瘤特异性T细胞的患者是一种有效的治疗手段。
- ◆ **临床研究**：是医学研究和卫生研究的一部分，其目的在于建立关于人类疾病机理、疾病防治和促进健康的基础理论。临床研究涉及对医患交互和诊断性临床资料、数据或患者群体资料的研究。
- ◆ **临床试验**：任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究。已证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。
- ◆ **药物靶点**：存在于组织细胞内，与疾病发生有因果关系或参与疾病发展，与药物相互作用，并可通过药物对其进行调节而实现治疗目的的特定生物分子。药物靶点涉及受体、酶、离子通道、免疫系统、基因等。
- ◆ **移植物抗宿主病**：移植后异体供者移植物中的T淋巴细胞，以受者靶细胞为目标发动细胞毒攻击而导致的疾病。供者和受者HLA配型的不合位点越多，发生严重移植物抗宿主病的可能越大。
- ◆ **T细胞**：来源于骨髓的多能干细胞。在人体胚胎期和初生期，骨髓中的一部分多能干细胞或前T细胞迁移到胸腺内，在胸腺激素的诱导下分化成熟，成为具有免疫活性的T细胞，主要功能是免疫调节。
- ◆ **NK细胞**：自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）是机体重要的免疫细胞，不仅与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关，而且在某些情况下参与超敏反应和自身免疫性疾病的发生，能够识别靶细胞、杀伤介质。
- ◆ **巨噬细胞**：一种位于组织内的白血球，主要功能是对细胞残片进行吞噬作用，以此激活其它免疫细胞以对病原体做出反应。
- ◆ **树突状细胞**：DC细胞因其表面具有星状多形性或树枝状突起而得名，是机体功能最强的专职抗原递呈细胞，成熟的树突状细胞能有效激活初始T细胞，处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。
- ◆ **突变**：指的是细胞染色体碱基发生改变，诱因包括紫外线、遗传、化学品、病毒等。

名词解释

- ◆ **基因敲除**：是用含有一定已知序列的DNA片段与受体细胞基因组中序列相同或相近的基因发生同源重组，整合至受体细胞基因组中并得到表达的一种外源DNA导入技术，通常运用于基因的生物学功能研究。
- ◆ **基因纠正**：通过基因修改的工具对单个或多个突变的碱基进行改正，以达到恢复功能的目的。
- ◆ **整合性载体**：是能够与宿主染色体融合的病毒，通常缺乏酵母复制起点从而对融合有依赖性。
- ◆ **非整合性载体**：不能够与宿主染色体融合的病毒，通常能够自我复制与组合。
- ◆ **单链抗体可变区**：是由抗体重链的可变区与轻链的可变区在一段肽链的连接下构成的小分子，是具有抗体活性的最小功能结构单位。其具有分子质量小，穿透力强，半衰期短，免疫原性低等特点。
- ◆ **胞内信号结构域**：是细胞膜内的蛋白结构，能够自我硫酸化，并对下游信号蛋白磷酸化，以达到对域外信号进行传递和放大的目的。
- ◆ **跨膜区**：跨膜蛋白穿过细胞膜的部分，这个区域的突变能够影响分子信号传导。
- ◆ **链接**：为一小段（10-30）个水溶性的氨基酸组成的无规则的蛋白链，通常用来连接规则的蛋白域。
- ◆ **CD3 ζ** ：分化簇3T细胞的共受体的 ζ 肽链。
- ◆ **CD28**：CD28是T淋巴细胞表面表达的共刺激分子，对T细胞的活化起到重要作用。
- ◆ **4-1BB**：属肿瘤坏死因子受体超家族成员（TNFRSF9），主要表达于活化的T细胞，是T细胞协同刺激分子，其配体为4-1BBL，二者结合可刺激T细胞（和B细胞）活化和增殖。
- ◆ **OX40L**：肿瘤坏死因子超家族成员（TNFSF4），表达于树突状细胞、B细胞等抗原提呈细胞表面，受体为表达于活化T细胞表面的OX40，能提供T细胞增殖和刺激信号，诱导Th2细胞产生细胞因子，促进B细胞分化成浆细胞，促进抗体产生等。
- ◆ **IL-12**：白细胞介素-12（IL-12）是具有广泛生物学活性的细胞因子，主要由激活的炎性细胞产生。
- ◆ **IL-2R β** ：IL-2受体（IL-2R） β 链具有传递信号的能力，靶细胞包括T细胞、NK细胞、B细胞及单核-巨噬细胞。
- ◆ **STAT3/5**：信号转导及转录激活蛋白3/5，对于辅助型T细胞的分化和激活至关重要。
- ◆ **JAK**：是一个细胞内非受体酪氨酸激酶家族，介导细胞因子产生的信号，对细胞分化至关重要。
- ◆ **共刺激体**：指能够和主要的刺激体蛋白协同加强信号传递的蛋白，比如淋巴细胞的激活。
- ◆ **抗原**：是指能引起抗体生成的物质，是任何可诱发免疫反应的物质。
- ◆ **抗体**：是指机体由于抗原的刺激而产生的具有保护作用的蛋白质，由B细胞免疫反应分泌产生。
- ◆ **穿孔素**：是一种能够聚合的糖蛋白，能够对细胞膜产生巨大的结构改变，通常导致细胞溶解与死亡。
- ◆ **细胞因子**：由免疫和非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质。细胞因子一般通过结合相应受体调节细胞生长、分化和效应，调控免疫应答。
- ◆ **免疫原性**：免疫原性是指能引起免疫应答的性能，即抗原能刺激特定的免疫细胞，使免疫细胞活化、增殖、分化，最终产生免疫效应物质抗体和致敏淋巴细胞的特性。

名词解释

- ◆ **附加体**：是存在于胞浆内的一种染色体外遗传物质。能与染色体配接者称为附加体，不能配接者称为胞质体。这些都属于耐药基因性物质，是细菌耐药性转移的重要因素。
- ◆ **胰腺 α 细胞**：约占胰岛细胞的24%~40%，分泌胰高血糖素，胰高血糖素作用同胰岛素相反，可增高血糖。
- ◆ **胰腺 β 细胞**：约占胰岛细胞的60%~80%，分泌胰岛素，胰岛素可以降低血糖。缺乏胰岛B细胞将导致糖尿病的发生。
- ◆ **脂蛋白粒子**：由脂蛋白和脂质形成的不可自我复制的粒子体。
- ◆ **sRNA**：小核糖核酸，通常由用来抑制蛋白表达，其机制通常包括核糖核酸降解酶。
- ◆ **转录**：通过DNA复制RNA，通常由转录酶完成。
- ◆ **逆转录**：通过RNA转录DNA，通常由逆转录酶完成，是许多病毒的主要复制手段。
- ◆ **酶替换疗法**：通过注射人体所缺少的蛋白酶，对机体功能进行修补。
- ◆ **CRO**：合同研究组织（Contract Research Organization），是在医药研发过程中受医药公司委托进行部分或全部医学试验，以获取商业性报酬的机构。
- ◆ **CDMO**：合同研发生产组织（Contract Development and Manufacturing Organization）。

■ 细胞和基因治疗定义与原理介绍

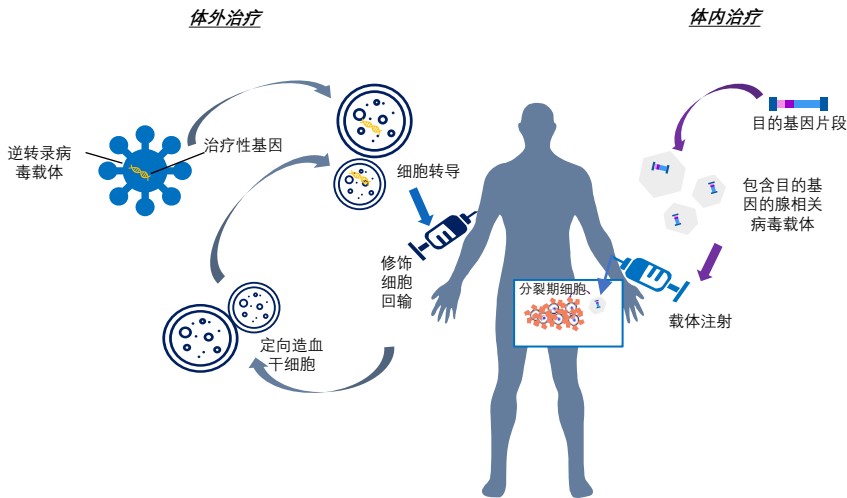
■ 广义的细胞和基因治疗包括细胞治疗和基因治疗

细胞治疗是指应用人自体或异体来源的细胞经体外操作后输入（或植入）人体，用于疾病治疗的过程。体外操作包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、活化、细胞（系）的建立、冻存复苏等。细胞治疗主要可分为免疫细胞治疗、干细胞治疗和其它体细胞治疗。基因治疗是指通过基因添加，基因修正，基因沉默等方式修饰个体基因的表达或修复异常基因，达到治愈疾病目的的治疗方法。基因治疗主要可分为以病毒为载体的基因替代和非病毒载体的基因编辑。

■ 基因治疗介绍

基因治疗是指将外源正常基因导入到靶细胞内，校正或置换致病基因的一种疗法。通过这种疗法，目的基因或与宿主细胞染色体整合，或不整合位于染色体外，但能在细胞中得到表达，起到治疗疾病的目的。根据治疗途径，基因治疗可分为体内基因治疗和体外基因治疗。其中体内基因治疗是指将携带治疗性基因的病毒或非病毒载体直接递送到患者体内，获批药物如2019年经FDA批准的Zolgensma，是一种治疗脊髓性肌肉萎缩症的基于腺相关病毒载体的体内基因疗法；体外基因治疗则指将患者的细胞在体外进行遗传修饰后回输，获批药物如2017年FDA批准的Kymriah，是一种用于治疗难治或复发性B细胞前体急性淋巴细胞白血病（ALL）的基于慢病毒载体的体外基因疗法。

图1：体外基因治疗和体内基因治疗过程示例



来源：沙利文分析

■ 细胞和基因治疗定义与原理介绍

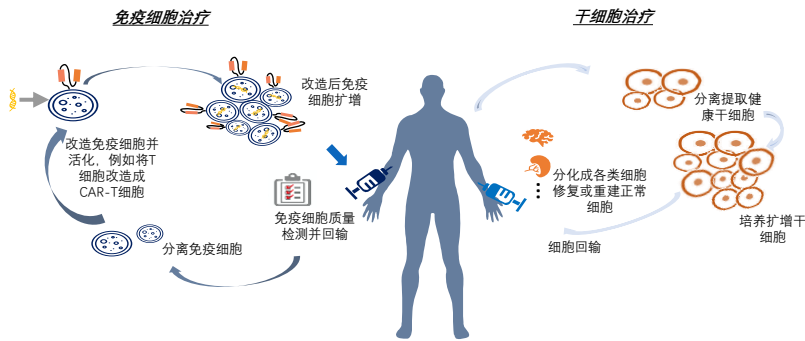
■ 细胞治疗介绍

细胞治疗采用生物工程的方法获取具有特定功能的细胞并通过体外扩增、特殊培养等处理后，使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体 and 肿瘤细胞等功能，从而达到治疗某种疾病的目的。目前主要的细胞治疗方式为免疫细胞治疗和干细胞治疗。

免疫细胞治疗，是指在体外对某些类型的免疫细胞如T细胞、NK细胞、B细胞、DC细胞等进行针对性的处理后再回输人体内，使其表现出杀伤肿瘤细胞，清除病毒等功能。经过一段时间的发展，CAR-T细胞疗法已成为免疫细胞治疗中的热点。

干细胞疗法，是指把健康的干细胞移植到患者体内，从而修复病变细胞或重建正常的细胞或组织。在临床上较常使用的干细胞种类主要有间充质干细胞、造血干细胞、神经干细胞、皮肤干细胞、胰岛干细胞、脂肪干细胞等。干细胞凭借其多向分化、免疫调节以及分泌细胞因子等功能，成为细胞治疗研究的核心领域之一。

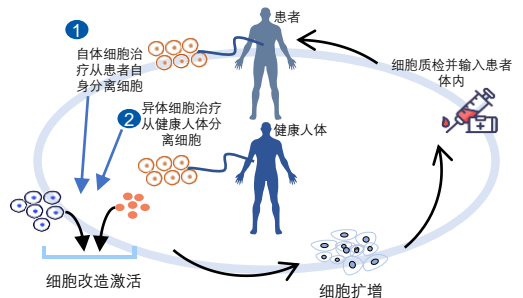
图2：细胞治疗过程示例



■ 自体与异体细胞治疗

临床细胞治疗根据细胞来源可分为自体 and 异体细胞治疗。自体细胞治疗是指从患者自身外周血中分离免疫细胞或干细胞等再经过体外激活、扩增后回输入患者体内，修复正常细胞或直接杀死肿瘤细胞或者病毒感染细胞，调节和增强机体免疫功能。而异体细胞治疗的细胞来源于健康人体，当部分患者存在自身细胞活性不足、治疗效果不佳时，异体健康细胞可以弥补这一缺陷，但其中也存在移植植物抗宿主病（GVHD）、治疗效果有待验证和持久性等问题。

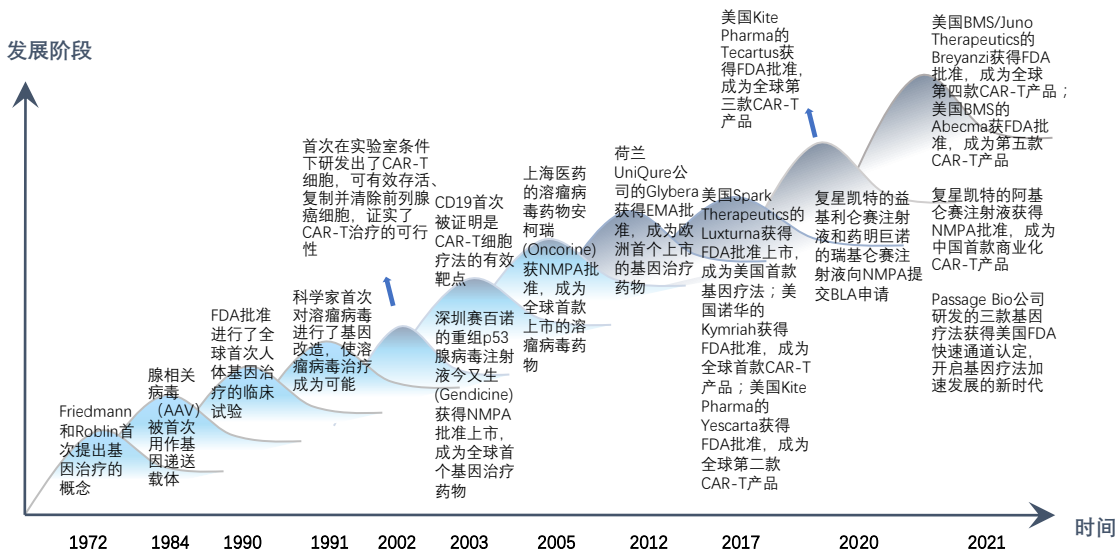
图3：自体与异体细胞疗法示例



来源：沙利文分析

■ 细胞和基因治疗发展历程

细胞和基因治疗呈现出从传统细胞治疗向与基因疗法相结合发展的趋势



■ 传统细胞免疫治疗的局限性推动细胞治疗与基因治疗相结合发展

异基因造血干细胞移植和供体白细胞输注是临床上应用最早、目前使用最广泛的T细胞免疫治疗,但是这两种方法容易引起移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),是导致患者死亡的主要原因之一。因此,需要一种能特异性靶向肿瘤细胞的T细胞来平衡细胞免疫治疗的靶向活性和脱靶毒性。基因工程技术将外来基因通过病毒载体转入到T细胞,构建一种特异性靶向肿瘤相关抗原的T细胞,由此诞生了嵌合抗原受体修饰的T(CAR-T)免疫细胞治疗产品。与传统的T细胞免疫过程相比,CAR-T细胞的独特之处在于能够识别肿瘤抗原无需主要组织相容性复合体(MHC)限制并通过共刺激分子信号增强T细胞免疫的杀伤性,从而克服由于肿瘤细胞下调MHC表达或抑制共刺激分子分泌而造成的免疫逃逸。

■ 基因工程技术、表达载体和基因递送方法设计的不断进步为CGT的发展提供了广阔的创新空间

1970年代,限制酶、DNA连接酶和凝胶电泳的联合发现使DNA的特定片段能够从一种环境移动到另一种环境,例如将特定基因从染色体剪切到质粒上。时至今日,基因编辑技术主要包括:锌指核酸酶(ZFN)技术、转录激活因子样效应因子核酸酶(TALEN)技术、规律性间隔的短回文序列重复簇(CRISPR)技术和单碱基编辑(Base Editing)技术。2019年,全球首次报道了利用CRISPR基因编辑技术敲除患者造血干细胞中的CCR5基因,随后将细胞回输至患者体内以治疗艾滋病合并急性淋巴细胞白血病的患者的成功案例。此次治疗使用基因编辑技术在体外对干细胞进行了编辑,然后将免于HIV病毒入侵的干细胞回输病人体内,由此实现了患者长期稳定的造血系统和免疫系统重建,有望改变HIV在传统疗法中无法治愈的困局。

来源:沙利文分析

中国CGT发展介绍

中国细胞与基因治疗发展时间短，尚处于萌芽阶段，但在技术不断创新和政策的扶持下，CGT产业可实现快速发展，助力我国生物医药产业进入新时代

中国CGT发展主要事件

中国细胞与基因治疗在20世纪90年代已有临床研究，至2005年有两款针对实体瘤的CGT产品，但是之后几年热度消散，直到2010年后细胞治疗开始受到各大药企及研发机构的青睐。2016年，魏则西事件一度导致一些细胞免疫管线研发进展滞后，然而随着相关技术指导与监管体系的完善，CGT发展迅速，大量CGT产品进入临床试验，生物技术公司争相布局CGT产业，复星凯特的阿基仑赛注射液于2021年6月获得NMPA批准，成为中国首款上市的CAR-T产品。

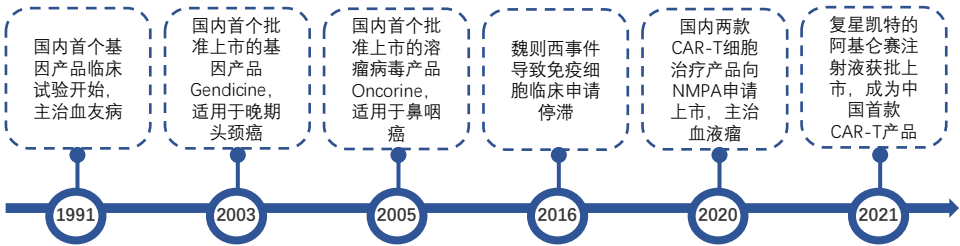


图4：中国CGT与其它药物研发与发展周期比较

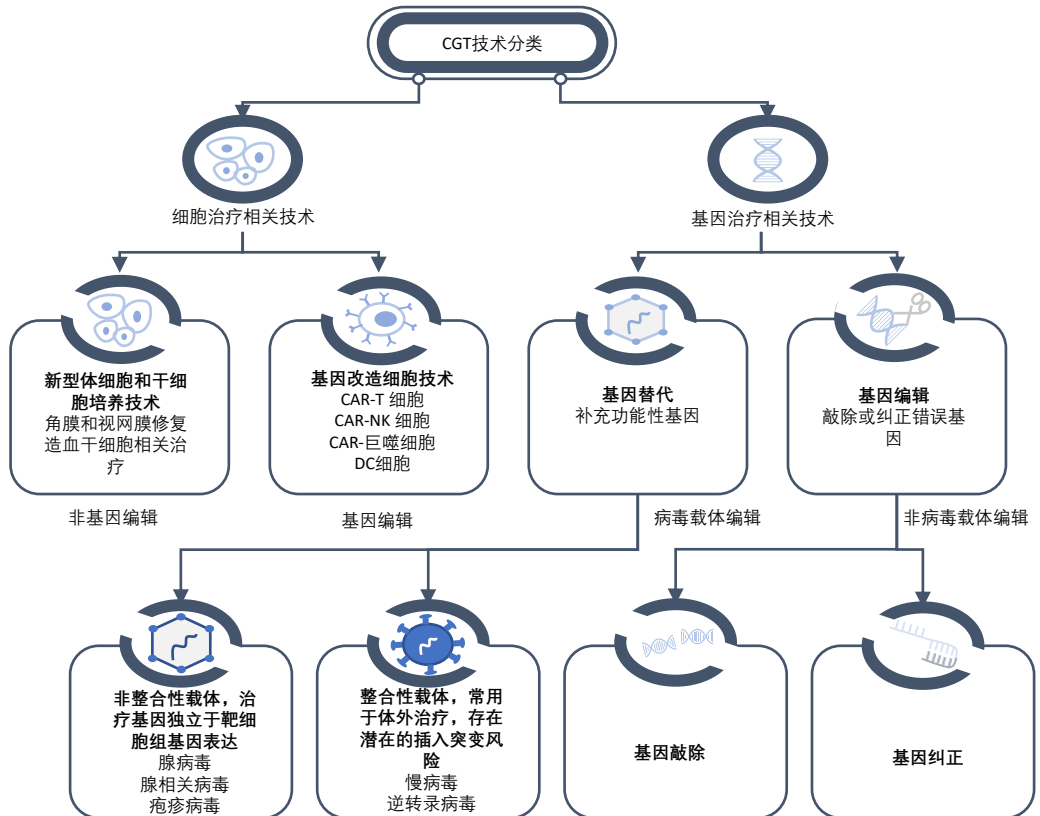


来源：沙利文分析

■ CGT主要技术介绍

■ CGT主要技术分类

CGT技术按相关疗法可分为细胞治疗技术和基因治疗技术。细胞治疗技术以体外治疗方式为主，通常在体外对细胞进行改造激活并扩增；基因治疗技术则以体内治疗方式为主，运用病毒或非病毒载体将目的基因递送入患者体内以治愈疾病。细胞治疗技术又可分为非基因编辑细胞治疗方式和基因编辑细胞治疗方式，前者直接运用人体自身细胞如干细胞进行分化以修复或重建正常细胞，后者在治疗前对人体细胞进行基因修饰或编辑，修饰后的细胞具有靶向性的特点，从而达到治疗某种疾病的目的。基因治疗相关技术可分为病毒载体编辑技术和非病毒载体的编辑技术，前者依赖于病毒的易感染、易融合等特性，向患者体内输送或者直接嵌入治疗基因，例如经过基因工程改造的溶瘤病毒可选择性在肿瘤组织内复制，进而杀伤肿瘤细胞。该类方法是20世纪初大多数基因疗法的基础。非病毒载体编辑具有靶向性、可控性等优势，对于单碱基的基因遗传疾病有着独特优势。



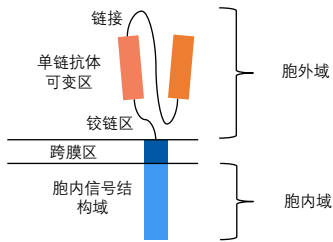
来源：沙利文分析

■ CAR-T细胞技术

CAR-T细胞技术是基于T细胞一种细胞免疫技术，T细胞通过基因编辑加入嵌合抗原受体，从而形成CAR-T细胞，能够有效地捕捉并杀死肿瘤细胞以达到治疗效果

■ CAR-T 结构简介

图5：嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）结构

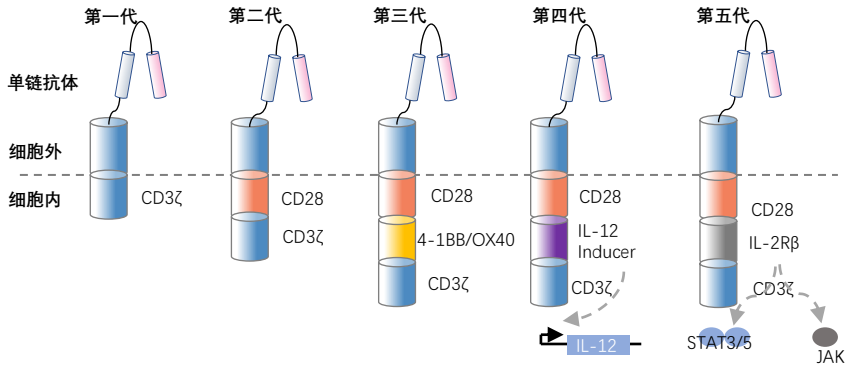


- 嵌合抗原受体主要由细胞外单链抗体、跨膜区和胞内信号结构域组成。嵌合抗原受体T细胞通过体表嵌合抗原受体来靶向捕捉癌细胞体表的抗原，结合成功后，CAR-T细胞释放细胞因子，通过穿孔素等对癌细胞进行靶向摧毁。

■ CAR-T细胞技术迭代简介

CAR-T细胞疗法自开创以来，已经历过五代技术更迭，第二代在第一代的基础上增加了一个共刺激体，增强了CAR-T细胞的存活时间和治疗效果，是许多临床期CAR-T产品的模板。第三代产品在第二代基础上增加了第二个共刺激体，再次增强了CAR-T细胞的增殖和治疗效果。第四代和第五代产品都是通过直接或间接增加对于下游基因的表达或激活以达到增强治疗效果。

图6：CAR-T细胞技术迭代



来源：沙利文分析

■ 干细胞疗法介绍

干细胞是一种可以自我更新分化的细胞，在恶性肿瘤以及代谢类疾病研究和临床使用中较为广泛，为传统药物治疗无效的患者提供了选择

■ 干细胞治疗简介

干细胞是一种可以自我更新以及分化的细胞，按分化潜能可以分为全能干细胞、多能干细胞以及单能干细胞。基于干细胞的技术广泛应用于临床研究和试验，长期以来造血干细胞移植一直是恶性血液肿瘤患者的主要治疗手段之一。临床研究和使用的干细胞种类包括骨髓间充质干细胞、脐带间充质干细胞、胰岛β细胞、成纤维细胞。除此之外，于2006年发现的诱导性多能干细胞被证明可以用于修复小鼠体内视网膜和血管，为其在细胞替代疗法市场中开辟了独特的赛道。

图7：干细胞分类和简介

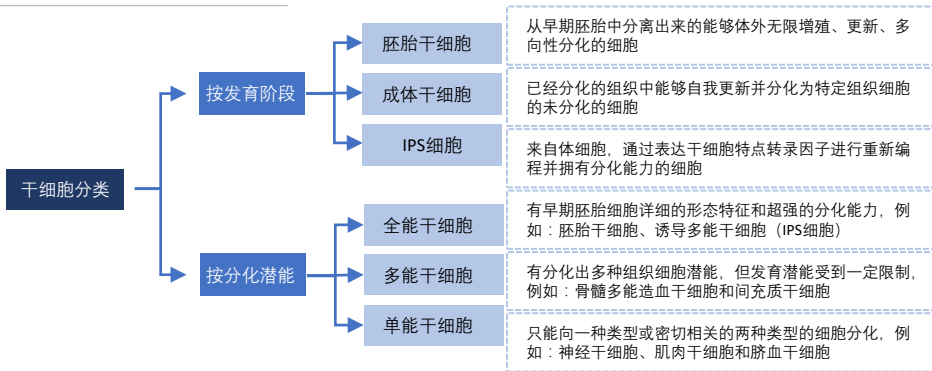


表1：干细胞疗法与体细胞疗法比较

	干细胞疗法	体细胞疗法
细胞来源	患者本体、胚胎、诱导多能干细胞	患者本体、健康的捐赠者
主要技术	细胞分化诱导、基因转移	基因转移、基因编辑
治疗原理	细胞再生和替代	细胞修复或摧毁
应用领域	恶性血液瘤、软组织病、代谢消化病	恶性肿瘤、遗传病、慢性病、传染病
主要优点	人体组织可再生	靶向治疗、单次可治愈
主要风险	生物伦理、细胞过度增殖、供体配型难	基因编辑脱靶、基因转移和编辑效率低、长期安全性不详

来源：沙利文分析


■ 基因治疗技术：病毒为载体的递送技术

基于病毒为载体的基因递送技术因为其便捷、低毒性、可嵌入人体基因组等特性，广受研究者和药物开发者的青睐

■ 病毒为载体的基因递送技术简介

病毒因自身感染能力强十分适合作为载体向人体运送治疗基因，常见的病毒载体有腺病毒、腺相关病毒、慢病毒、疱疹病毒及逆转录病毒。体内基因治疗借助质粒或腺相关病毒、腺病毒等载体将功能基因直接递送入宿主细胞内以实现相关基因持续表达。体外基因治疗主要借助整合型病毒载体如慢病毒等在体外将基因导入前体细胞或干细胞基因组，伴随细胞分裂传递相关基因，再将细胞重新输入患者体内。经过了几代生物工程的修改，如今在研究和开发中使用的病毒具备复制可控性、低细胞毒性、基因片段大小可调节性、癌变风险低等特性，即使是当今流行的非病毒基因编辑技术也大量依赖病毒作为运送基因编辑配件的载体。在未来很长一段时间，病毒仍将在基因工程领域扮演重要的角色。

表2：常用于基因治疗的病毒载体对比



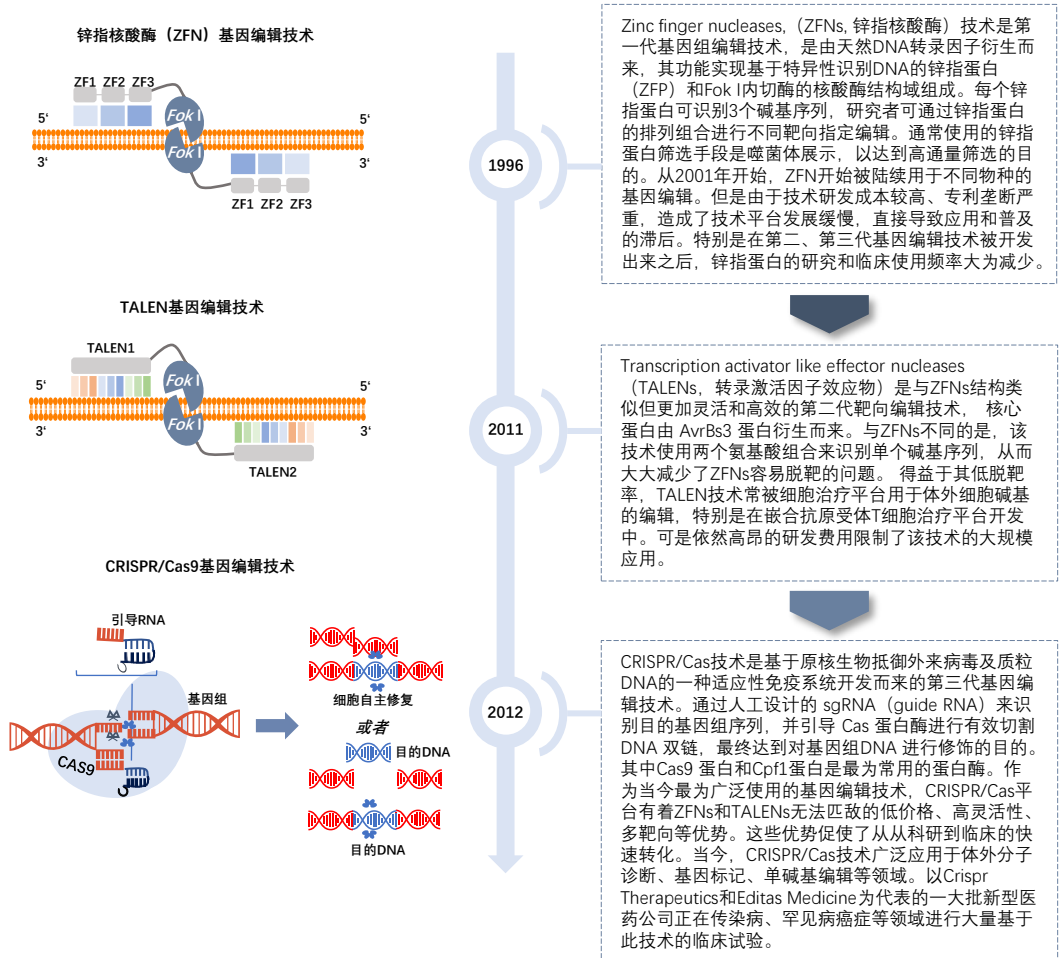
	腺病毒	腺相关病毒	慢病毒	疱疹病毒	逆转录病毒
基因组	双链DNA	单链DNA	单链RNA	双链DNA	单链RNA
大小	70-90nm	18-26nm	80-130nm	150-200nm	80-130nm
宿主种类	分裂/非分裂细胞	非分裂细胞为主	分裂/非分裂细胞	分裂/非分裂细胞	分裂细胞
货物基因容量	8kb	5kb	8kb	>30kb	8kb
宿主整合	×	×	√	×	√
长时间表达	×	√	√	√	√
免疫原性	高	极低	中等	高	中等
临床应用举例	Gendicine治疗 头颈鳞癌	应用场景广泛， 血友病、SMA等常用 病毒载体	LentiGlobin治疗 地中海贫血； Kymriah治疗B-ALL	Imlygic治疗黑色素瘤	Yescarta治疗 B细胞淋巴瘤

来源：沙利文分析

■ 基因治疗技术：基因编辑技术

基因编辑技术主要经历了三代发展，从重组核酸酶介导的技术向以RNA引导的基因编辑技术发展，成本逐步降低，周期缩短，靶向修饰效率不断提高

图8：ZFN、TALEN及CRISPR/Cas9基因编辑技术



来源：沙利文分析

■ 基因治疗技术：基因编辑技术比较

CRISPR/Cas作为革命性的基因编辑技术，优势明显；相较于ZFNs和TALENs，CRISPR/Cas的开发周期更短，成本较低，靶向效率更高

ZFN、TALEN及CRISPR/Cas基因编辑技术对比

- 低廉的开发价格、较短的开发周期、简便的开发过程加速了基因编辑技术的迭代，促成了CRISPR/Cas技术的广泛使用。

表3：基因编辑技术的开发指标对比

	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas
开发成本	高	较高	低
开发周期	长	较长	短
开发难度	高	较高	低

- 简易的多重编辑、高靶向效率使CRISPR/Cas成为了基因工程研究的加速器，为临床转化奠定基础。

表4：基因编辑技术的技术指标对比

	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas
多重编辑	复杂	复杂	简易
靶向效率	低	低	高
脱靶率	高	低	高

- 自2012首次应用以来，CRISPR/Cas已然成为基因编辑在科研和临床应用上的不二选择。除了常见的遗传疾病领域的应用，CRISPR/Cas也在其他疾病领域有丰富的在研临床试验。CRISPR/Cas可编辑线粒体DNA、胚胎和RNA，在表观遗传标记和基因阻截中也有广泛应用。

表5：基因编辑技术的临床研究与应用对比

	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas
分子诊断应用	少	少	多
临床管线	较多	少	多
免疫反应	较高	低	高
表观遗传标记应用	低	较低	高
基因阻截应用	少	少	多
线粒体DNA编辑	×	×	√
胚胎编辑	×	×	√
RNA编辑	×	×	√

来源：沙利文分析

■ CGT优势分析

CGT为难治性疾病治疗提供了新选择，并可带来长期疗效，相比于传统药物存在独特研发优势

为难治性疾病治疗提供新选择

CGT疗法为一些传统疗法无效、难治的疾病提供了新的治疗选择。以急性淋巴细胞白血病（ALL）为例，ALL是一种起源于T系淋巴祖细胞的恶性肿瘤性疾病，原始细胞在骨髓异常增生聚集并抑制正常造血，导致贫血、血小板减少和中性粒细胞减少；原始细胞也可侵及髓外组织，引起相应病变。化疗通常是ALL的第一步，旨在迅速、最大限度杀伤白血病细胞，恢复骨髓正常造血功能。目前，联合化疗方案是治疗ALL的主要方法之一，尽管多数患者可以达到较好治疗效果，但仍有少部分化疗无效或化疗后复发患者，而对于复发难治性ALL患者缺乏治疗手段。2017年，FDA批准了诺华研发的药物Kymriah，成为全球首个获批的CAR-T产品，用于治疗难治或复发性B细胞前体急性淋巴细胞白血病，为化疗无效或复发的患者提供了新的治疗选择。

从根源治疗疾病，单次治疗带来长期疗效

在生物体内，遗传信息的标准传递流程沿着“DNA→RNA→蛋白质”的方向逐级传递。基因表达的产物通常是蛋白质，大多数疾病发生时也多表现为蛋白质层面的异常。传统化药和大分子抗体药物旨在通过调节蛋白质的功能来治疗疾病，但CGT疗法往往直接靶向DNA，通过对DNA的调控来改变蛋白质的性状，实现从源头上治疗，这使得彻底根治遗传性疾病成为可能。

从根源治疗疾病也能实现单次治疗带来的长期疗效。以治疗脊髓性肌萎缩症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）为例，这是一种常染色体隐性遗传病。SMA的发病源于SMN基因的双等位缺失或突变，导致脊髓内的 α -运动神经元变性萎缩，引起患者身体躯干和四肢近端骨骼肌发生渐进性、对称性肌无力、肌萎缩，患者会逐渐丧失包含呼吸、吞咽等各种运动功能。由于发病机制为SMN1基因致病性突变引起其编码的运动神经元存活蛋白表达水平下降或功能丧失，SMA的治疗方式是增加具有完整功能的SMN蛋白的含量。目前获批的小分子药物依然需要终身服药以治疗。Novartis的Zolgensma利用AAV9载体递送SMN1基因靶向脊髓运动神经元发挥作用，同此前的疗法相比，Zolgensma无需长期给药，它只需通过一次静脉注射，便可实现长期稳定的治疗效果，可根本性解决1型SMA的遗传病因，一次性治愈遗传病。根据START临床长期随访数据，接受Zolgensma治疗的患者达到了该疾病自然史中里程碑式的治疗目标，且给药后近四年内疗效未减弱。

独特作用机制促成研发优势

不同于传统小分子药物和抗体药物在蛋白质水平进行调控，CGT直接靶向DNA发挥作用，因此对于致病基因清晰而蛋白质水平难以成药的靶点具有独特优势，例如KRAS基因突变在头颈鳞癌、结直肠癌、胰腺癌等许多恶性肿瘤中比例较高，但因KRAS表面光滑，完全位于胞内、与底物亲和力高、不同亚型同源性高等特征，导致靶向KRAS的药物进展缓慢，而对KRAS基因突变位点的研究将可以解决KRAS蛋白“难以成药”这一难题。此外，核酸序列的设计与合成相较于传统小分子药物和抗体药物难度较小，在开发出安全高效的递送系统之后，例如载体优化后，CGT开发难度降低，研发成功率更高。

来源：沙利文分析

■ CGT应用一览

CGT最初主要应用于遗传性疾病治疗，逐步广泛应用于恶性肿瘤、感染性疾病、心血管疾病以及自身免疫性疾病

■ CGT应用简介

CGT在恶性肿瘤领域的应用主要借助CAR-T或者TCR-T形式以离体基因治疗方式达到杀伤肿瘤的目的，现阶段CAR-T产品主要针对血液肿瘤，对治疗实体瘤的临床探索也不断取得进展。截至目前，FDA和EMA共批准4款针对遗传性罕见病的在售基因疗法，分别可治疗腺苷缺乏型重症联合免疫缺陷、RPE65型视网膜营养不良、β地中海贫血和脊髓性肌萎缩。CRISPR-Cas基因编辑技术凭借其“精确校正突变位点”的优势，弥补了传统基因递送技术中病毒载体的包装限制，成为罕见病基因治疗的研究热点。近年来，随着技术的不断改进，基因治疗的安全性和有效性得到提升，在多种遗传性罕见病，如血友病、脑白质营养不良、杜氏肌营养不良症及先天性黑蒙症等的临床治疗中取得突破成果。此外，CGT临床试验应用领域逐渐扩大，对于糖尿病、心血管等慢性疾病以及艾滋病等传染性疾病的应用也在增加，为这类疾病的治愈带来希望。



来源：沙利文分析

■ CGT在遗传病治疗领域：脊髓性肌肉萎缩

CGT在遗传病治疗领域的潜力主要体现在对于数千种无药可用罕见遗传病的治疗，较为突出的包括脊髓性肌肉萎缩、地中海贫血症及先天性黑蒙症。基因治疗的临床转化为广大遗传病患者带来治愈的希望

■ 脊髓性肌肉萎缩（SMA）简介

脊髓性肌萎缩症（SMA）是一种罕见遗传性疾病，约每10,000个活产新生儿中有一个罹患SMA，是导致婴儿死亡的最常见遗传疾病。SMA发病原因为位于5号染色体长臂的运动神经元存活基因1（SMN1）出现缺陷或缺失，最为常见的是位于7号外显子的缺陷，该缺陷影响剪接体组合和信使RNA的翻译，从而导致神经元细胞凋零。根据症状出现的时间不用SMA可分为4类，第一类患者在出生时或出生数天内出现明显肌无力和呼吸衰竭，95%的该类患者在1岁前死亡，超过60%的患者属于第一类。第二类患者在出生后3-15月内出现肌无力，大多患者早年死亡，幸存患者大多伴有严重的肌无力和脊柱弯曲。第三类患者在出生后15-19月出现病症，肌无力通常由下肢发展至上肢，患者寿命取决于呼吸问题的严重程度。第四类患者症状首次出现一般在30岁以后，病情发展缓慢，对患者的行动与寿命影响较小。

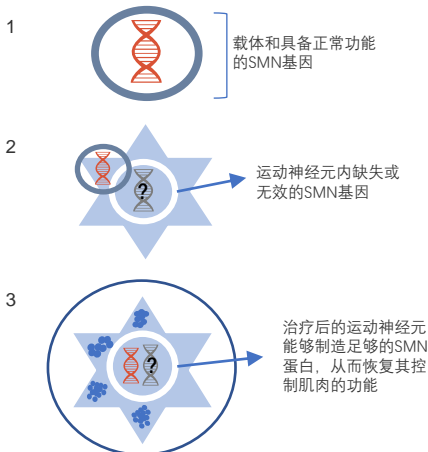


新生儿发病率~1/10,000

■ 脊髓性肌肉萎缩（SMA）的诊疗和未被满足的临床需求

脊髓性肌萎缩症（SMA）的诊断方法包括医生对患者行动能力的评价、家族病史的问询、肌电图和血液检查。SMA目前没有治愈方法，医生一般采取对症支持治疗，以达到延长患者寿命、提升患者生活质量的目的。传统治疗方法对于患者的帮助有限，患者的治疗给家庭造成了巨大的经济和时间负担。其它治疗产品包括渤健和伊奥尼斯的Nusinersen和罗氏的Risdiplam都是通过改变SMN2基因信使RNA剪接规律，间接增加完好SMN1蛋白的数量。该类产品的弊端体现在其高昂的价格、高感染风险和长期给药频率，单次可治愈的基因治疗有望带来新的突破。

图9：Zolgensma 体内基因治疗SMA机制



■ 脊髓性肌肉萎缩（SMA）基因治疗产品：Zolgensma

Zolgensma是由诺华旗下的AveXis开发的针对SMA的基因药物，于2019年获得FDA批准上市，成为第一款针对SMA的基因药物，适应症是2岁以下SMA患者。目前该产品已在欧洲、日本、巴西、加拿大等地区上市，单价为210万美金，在2020年销售额达到约9亿美元。

■ Zolgensma治疗原理以及疗效

Zolgensma利用腺相关病毒（AAV）载体递送SMN1基因至脊髓运动神经元，从而提升具有完整功能的SMN蛋白表达量，进而治愈疾病的全新体内基因疗法。患者只需通过一次静脉注射，即可实现长期稳定治疗效果，一次性治愈遗传病。Zolgensma的出现为患儿与其家庭带来了从延缓病情到治愈疾病的希望。根据START临床试验数据显示，接受Zolgensma治疗的患者达到了该疾病自然史中前所未有的里程碑式运动目标，包括坐、说话和（部分患者）行走等，且给药后近四年内疗效未减弱。

来源：沙利文分析

■ CGT在遗传病治疗领域：地中海贫血症

CGT在遗传病治疗领域的潜力主要体现在对于数千种无药可用罕见遗传病的治疗，较为突出的包括脊髓性肌肉萎缩、地中海贫血症及先天性黑蒙症。基因治疗的临床转化为广大遗传病患者带来治愈的希望

■ 地中海贫血症简介

地中海贫血症是一种罕见隐性遗传性疾病，因常发于地中海周围居民继而得名，全球约有2.8亿患者，其中约3,000万在我国，多发于我国南部沿海地区。地中海贫血症发病原因为血红蛋白基因亚型出现缺陷或缺失，造成血红蛋白无法携带氧气、人体出现不同程度的贫血，甚至造成更严重的并发症包括骨骼疾病、脾脏肿大、黄疸以及儿童成长迟缓。根据基因缺陷的不同地中海贫血症可分为两类，第一类患者缺失完整甲亚型血红蛋白，故而称作甲亚地中海贫血症。第二类患者缺失完整乙亚型血红蛋白，故而称作乙亚地中海贫血症。其中最常见的是输血依赖乙型地中海贫血症。

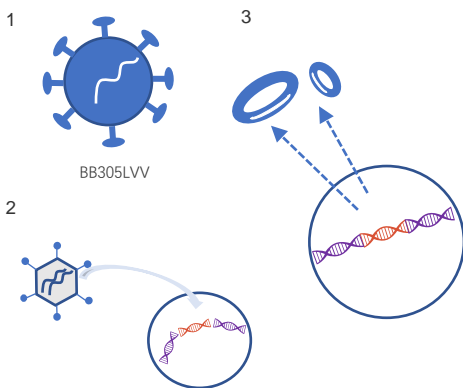


患病率~37/100,000

■ 地中海贫血症的诊疗和未被满足的临床需求

地中海贫血症的诊断方法包括血红细胞检测和家族病史的问询。地中海贫血症目前没有治愈方法，对于中度和重度患者，医生推荐的传统治疗方法包括长期的规律输血和铁螯合剂配合维持治疗以抑制红血球生成、抑制肠道铁吸收和纠正贫血。该类疗法的弊端体现在患者长期经济负担过重和输血过程中存在的感染风险。脾脏肿大的重症患者一般考虑切除手术，有条件的患者可寻求造血干细胞移植，但是异源配型率低一直是移植的难点。此外FDA在2019年批准了新基的Luspatercept针对输血依赖乙型地中海贫血症患者的治疗，该疗法基于可调节促进血红细胞的成熟，但是具体机制尚不清晰，长期功效还待研究。

图10：Zynteglo 体外基因治疗输血依赖型β地中海贫血症（TDT）



来源：沙利文分析

■ TDT基因治疗产品：Zynteglo



Zynteglo是由蓝鸟生物开发的针对TDT的基因药物，于2019年获得EMA批准在欧洲上市成为第一款针对TDT的基因治疗产品，适应症是输血依赖乙型地中海贫血症，单价为180万美金。虽然已被批准，该药物的副作用包括偶发癌症成为其广泛应用的阻碍。

■ Zynteglo治疗原理以及疗效

Zynteglo利用慢病毒（LV）载体递送βA-T87Q-血红蛋白基因至体外自源造血干细胞，移植后造血干细胞提升具有完整功能的乙型血红蛋白表达，增加携氧率，达到治疗贫血的效果。长期跟踪实验LTF-303发现约72%的成年患者和约87%的儿童患者实现了输血不依赖，极大的提升了这些患者的生活质量。

■ CGT在遗传病治疗领域：先天性黑蒙症

CGT在遗传病治疗领域的潜力主要体现在对于数千种无药可用罕见遗传病的治疗，较为突出的包括脊髓性肌肉萎缩、地中海贫血症及先天性黑蒙症。基因治疗的临床转化为广大遗传病患者带来治愈的希望

■ 先天性黑蒙症简介

先天性黑蒙症（LCA）是一类遗传性视网膜疾病的统称，主要为常染色体隐性遗传，全球发生率约为2-3人每10万新生儿，为新生儿失明的最为常见的诱因。大多数LCA患者在婴儿期或儿童期就开始出现严重的视力障碍，直至彻底失明。LCA的病理是因影响视网膜功能的重要基因突变引起的功能丧失，根据变异的染色体号码和具体受影响基因的位置LCA分类多达18个，其中最为常见的是LCA2型和10型，分别由一号染色体上RPE63和12号染色体上的CEP290基因突变引起表达错误。



新生儿发病率~2/100,000

■ 先天性黑蒙症的诊疗和未被满足的临床需求

LCA的诊断通常通过基因检测，但是由于分类的多样性、研究的不足和患者招募的困难，该类疾病一直没有传统的疗法，属于长期被疏忽的一类疾病。现有的唯一疗法为Spark Therapeutics公司研发、2017年在美国上市的Luxturna（已被罗氏收购），该疗法是全球第一个由腺相关病毒（AAV）搭载的针对视网膜类疾病的基因疗法。但是由于该产品只针对有RPE63突变的2型LCA，还不能解决大多数LCA患者无药可用的困境，针对其他类型LCA的基因疗法有望突破。

图11：Luxturna 体内基因治疗先天性黑蒙症机制

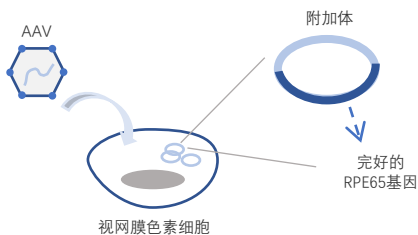
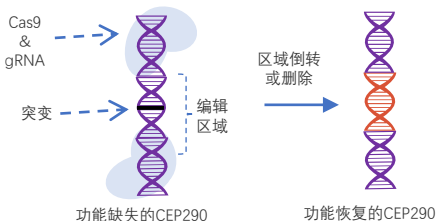


图12：EDIT-101 体内基因治疗先天性黑蒙症机制



来源：沙利文分析

■ 先天性黑蒙症2型基因治疗产品：Luxturna



Luxturna单眼价格达到了约43万美金，是通过向视网膜RPE细胞直接注射使用重组DNA技术修饰过的AAV以实现治疗目的。嵌有完好RPE65基因的附加体在细胞中表达完整RPE65蛋白，使视网膜能够恢复正常的功能。长期跟踪实验发现，通过AAV递送的RPE65表达在一年之后会逐步减弱，通常推荐每一个季度进行一次注射，高昂的价格和较高使用频率导致该药物销量欠佳。

■ 先天性黑蒙症10型基因治疗产品：EDIT-101



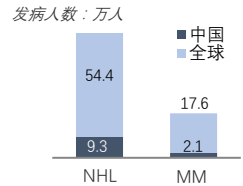
EDIT-101是由Editas Medicine开发的一款处于临床试验期的利用CRISPR/Cas9治疗LCA10型的基因药物。该药物通过AAV将CRISPR/Cas9组件递送到视网膜细胞内，通过双gRNA分别靶向CEP290突变区域的上下游，将该区域整体删除或倒位，从而恢复CEP290基因的正常表达，使患者重获光明。于Luxturna相比该疗法可以做到一次用药即治愈，是真正意义上的基因编辑疗法。

■ CGT在恶性肿瘤治疗领域：血液瘤

CGT在恶性肿瘤治疗领域的应用主要为嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法，CAR-T疗法在血液肿瘤的治疗中取得了较大成效，市场潜力巨大

■ 血液瘤简介

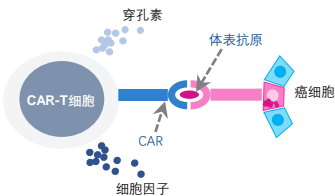
血液瘤主要包括非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）和多发性骨髓瘤（MM），2020年全球分别新增约54万和18万患者，死亡人数分别为26万和12万。非霍奇金氏淋巴瘤包括多种淋巴瘤，其中最为普遍的是弥漫大B细胞淋巴瘤和滤泡型淋巴瘤。我国非霍奇金氏淋巴瘤和多发性骨髓瘤2020年新增患者分别约9万和2万，且呈快速增长的趋势。通常年龄大、免疫缺陷、病毒感染是主要危险因素。



■ 血液瘤的诊疗和未被满足的临床需求

血液瘤的诊断通常是骨髓检查和影像检查。大部分患者会选择化疗、靶向药、免疫药物治疗，条件合适的患者会选择骨髓移植。当前疗法的主要缺陷体现在总反应率低、复发率高、副作用大、治疗周期长、价格昂贵。由于关键药物的缺失、辅助疗法的不足、早期诊断率的低下，我国血液瘤5年存活率较低，非霍奇金氏淋巴瘤和多发性骨髓瘤的5年存活率分别约为37%和25%，远低于美国同期适应症存活率，突出了细胞治疗可治愈的优势和巨大市场潜力。

图13：嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）原理



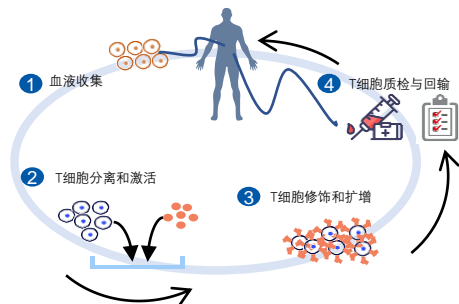
■ CAR-T治疗原理

嵌合抗原受体T细胞通过体表嵌合抗原受体来靶向捕捉癌细胞体表的抗原，结合成功后，CAR-T细胞释放细胞因子，通过穿孔素等对癌细胞进行靶向摧毁。

■ CAR-T疗法简介

CAR-T疗法是一种利用人体自身免疫细胞对抗癌症的创新性体外CGT疗法。该疗法利用慢病毒（LV）等作为递送载体，将治疗用基因序列转移到T细胞基因组，使得病人的T细胞能特异性识别并结合肿瘤细胞，随后通过释放穿孔素等因子杀伤肿瘤细胞，从而达到治疗的目的。该疗法还可形成记忆T细胞，为病人提供抗肿瘤的长效机制，有效延长了病人的生存率，甚至可能达到治愈的效果。2020年，国内先后有复星凯特、药明巨诺向国家药品监督管理局（NMPA）递交了其CAR-T产品的新药上市申请（NDA），两者均用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤，有望成为中国首批获批的CAR-T疗法。

图14：CAR-T疗法示例



来源：沙利文分析






■ CGT在恶性肿瘤治疗领域：血液瘤

CGT在恶性肿瘤治疗领域的应用主要为嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法，CAR-T疗法在血液肿瘤的治疗中取得了较大成效，市场潜力巨大

■ 全球已上市CAR-T疗法

截至2021年5月，全球已有5款上市的CAR-T细胞疗法，适应症包括多发性骨髓瘤、大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、前体B淋巴细胞白血病，靶点为CD19或BCMA。2020年至2025，全球CAR-T市场规模将不断扩大，预估年均复合增长率能够达到53%。其中，中国市场随着生物技术的发展以及监管体系的完善增速迅猛。





表6：全球已上市CAR-T产品

	公司	产品	靶点	适应症	上市时间	2020年销售额 (百万美元)
	BMS/Bluebird	Abecma	BCMA	多发性骨髓瘤	2021	NA
	BMS	Breyanzi	CD19	大B细胞淋巴瘤	2021	NA
	kite/吉利德	Tecartus	CD19	套细胞淋巴瘤	2020	44
	Kite/吉利德	Yescarta	CD19	大B细胞淋巴瘤	2017	563
	诺华	Kymriah	CD19	前体B淋巴细胞白血病，大B细胞淋巴瘤	2017	474

■ 中国已上市CAR-T及领先的临床试验

2021年6月，复兴凯特的FKC876（阿基仑赛注射液）正式获得NMPA批准，用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤，中国迎来首个上市的CAR-T细胞治疗产品。截至目前，药明巨诺也已向国家药品监督管理局提交了CAR-T产品的上市申请，同时南京传奇生物和美国强生公司合作的针对复发或难治多发性骨髓瘤的Cilta-cel已于5月向FDA提交了上市申请，可预期该产品近期也会加速在国内的布局。诺华针对复发或难治B细胞非霍奇金淋巴瘤的产品也于2020年6月在中国进入了3期临床，加之国内其他众多细胞治疗企业已开展的临床试验，未来几年内将是中国CAR-T疗法加速发展的关键时期，将为众多患者带来希望。

表7：中国已上市CAR-T产品及领先的临床试验

	公司	产品	靶点	适应症	阶段
	复兴凯特	FKC876	CD19	复发或难治B细胞非霍奇金淋巴瘤	获批上市
	药明巨诺	JWCAR029	CD19	复发或难治B细胞非霍奇金淋巴瘤	中国NDA
	诺华	CTL019	CD19	复发或难治B细胞非霍奇金淋巴瘤	临床III期
	传奇&强生	Cilta-cel/LCAR-B38M	BCMA	复发或难治多发性骨髓瘤	临床II期

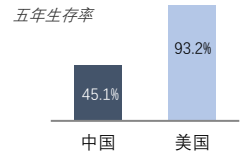
来源：沙利文分析

■ CGT在恶性肿瘤治疗领域：黑色素瘤

CGT在恶性肿瘤治疗领域的应用主要为嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法和溶瘤病毒，其中溶瘤病毒对治疗晚期黑色素瘤取得了较大成效，市场潜力巨大

■ 黑色素瘤简介

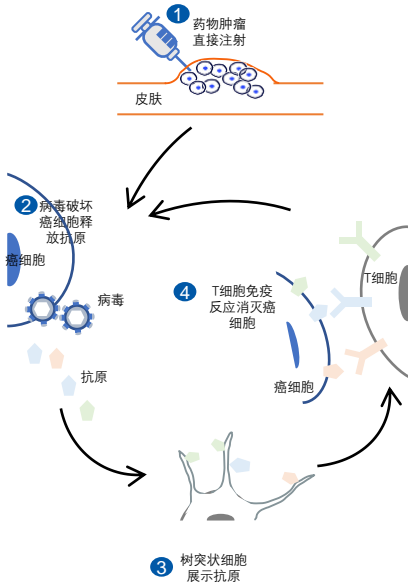
黑色素瘤是由人体表皮黑色素细胞异常增殖而来，是最为常见的恶性实体瘤之一，全球每年约有33万新增患者，多发于欧洲、北美和大洋洲。我国每年新增约2万名新增患者，但因早期筛查不足，大多患者为中晚期，5年综合生存率不足50%，远远低于美国的93%。黑色素瘤的主要诱因为紫外辐射，患者通常长期无保护的在日照下工作或使用美黑机。



■ 黑色素瘤诊疗和未被满足的临床需求

黑色素瘤的诊断通常是组织活检检查。黑色素瘤与其他实体瘤在治疗路径上相似，因为直接化疗效果甚微，绝大多数早中期患者会选择手术切除，术后辅助治疗包括化疗和含抗PD-1或抗CTLA-4的抑制剂的免疫疗法。早期患者术后预期较好，中晚期患者手术风险大、疗效不理想、总体生存率较低，存在复发后面临无药可用或治疗效果欠佳的问题。这也体现出对于中晚期患者治疗手段的缺乏，而基因治疗为这类患者提供了新选择。

图15：Imlygic治疗复发黑色素瘤的原理



■ Imlygic简介

Imlygic是由安进开发的一款针对局部不可切除的黑色素瘤的溶瘤病毒，于2015年10月被FDA批准在美国上市。单次价格约为6.5万美金。患者仅需使用几次或至黑色素瘤完全消失，不需长期用药。但是由于美国黑色素瘤筛查早、总体预期极好，上市后Imlygic销量一直不佳，再加上关键专利将在未来1-3年过期，未来预期类似药会在需求更大的中国和印度市场发挥其可代替手术的作用。

■ Imlygic 治疗原理

Imlygic是一个基于单纯疱疹病毒的注射型基因药物，它能够引起局部炎症，导致癌细胞的死亡。同时它所表达的人类GM-CSF蛋白能够有效的聚集树突状细胞，从而增加抗原展示，以引起周边CD4+、CD8+T细胞的免疫反应，继而对肿瘤细胞起到破坏的作用，形成了一个消灭癌细胞的正循环，达到一次或数次用药即治愈的效果。

来源：沙利文分析

■ CGT在慢性病治疗领域：糖尿病

传统慢病领域缺乏创新，以糖尿病和阿兹海默症为代表的慢性病大多以综合维持治疗为主且疗效不佳，患者长期依赖药物，造成大量医疗资源浪费，CGT为广大慢病患者带来希望

■ 糖尿病简介

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢类疾病，据WHO数据显示2019年全球约有4.6亿糖尿病患者，约150万人直接死于糖尿病。在中国，糖尿病患者群体尤为突出，达到了近1.2亿，并且呈年轻化趋势。糖尿病分为一型和二型，一型糖尿病是因为生产胰岛素的胰腺β细胞数量减少或功能不全导致体内胰岛素分泌不足，胰腺β细胞不足大多由患者自身免疫系统过激攻击造成，患者大多年轻。二型糖尿病占到了所有糖尿病患者的90%以上，常伴有高血压和高血脂，主因是胰岛素抵抗和逐渐减少的胰岛素分泌导致的血糖吸收不足。二型糖尿病多发于老年和肥胖人群，具有很强的遗传特性。

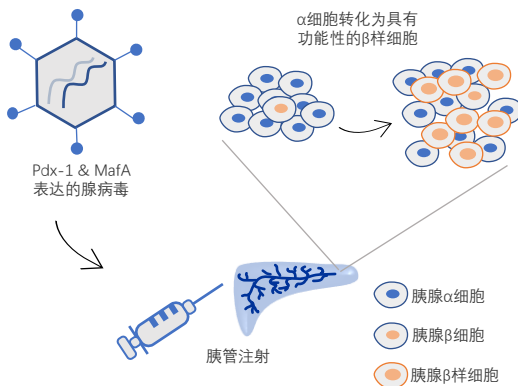
患病人数



■ 糖尿病的诊疗和未被满足的临床需求

糖尿病主要诊断方法是血糖值检测，糖尿病患者血糖通常高于200毫克每升。糖尿病没有治愈方法，医生一般推荐改变生活习惯包括增加运动量、减少碳水化合物摄入和单日多次血糖测试。药物治疗分为两类，口服型降糖药和胰岛素治疗。口服型降糖药包括磺脲类药物、双胍类降糖药、葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂等。一型患者必须每日多次使用胰岛素治疗，而二型患者可根据降糖药的反应适量使用胰岛素。这些的治疗手段的最大的缺点是长期用药患者依从性较差，对患者造成心理和生理的负担，基因治疗单次即可治愈的优势有望解决这一缺陷。

图16：GPX-002 体内治疗糖尿病



■ 糖尿病基因治疗产品：GPX-002

2020年2月，基因治疗公司Genprex宣布与匹兹堡大学达成一项糖尿病基因治疗(GPX-002)的独家许可协议，将对胰腺细胞进行重新编程，以恢复其补充胰岛素的功能，从而治疗1型和2型糖尿病。目前糖尿病尚无根治的治疗手段，主要干预方式依然是注射胰岛素以控制血糖水平，这类传统降糖药物治疗存在严重的副作用，且不能长期良好控制血糖以及防止各种慢性并发症。如果GPX-002能够研发成功，将对糖尿病的治疗及慢性病领域产生重大影响。

■ GPX-002治疗原理

GPX-002通过腺病毒将Pdx-1和MafA基因嵌入到胰腺α细胞里，这两个基因对胰腺β细胞的成熟有着决定性的作用，促使胰腺α细胞转化为健康的胰腺β样细胞，使患者能够自行吸收血糖，以达到治愈的目的。

来源：沙利文分析

■ CGT在慢性病治疗领域：阿兹海默症

传统慢病领域缺乏创新，以糖尿病和阿兹海默症为代表的慢性病大多以综合维持治疗为主且疗效不佳，患者长期依赖药物，造成大量医疗资源浪费，CGT为广大慢病患者带来希望

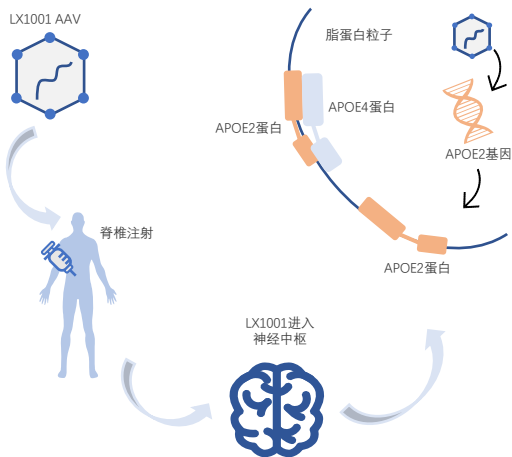
■ 阿兹海默症简介

阿兹海默症，是一种常见的神经退化性疾病，常发于老年人，故又俗称老年痴呆症。据2015年WHO统计，全球约有3千万患者，每年新增超600万，是对发达经济体负担最大的疾病之一。据2015年至2018年间统计估计，我国60岁以上阿兹海默症患病率达到4%，约有980万患者，因配套辅助治疗手段缺乏，疾病对社会和家庭造成了巨大的负担。虽然研究人员已有多种假说，但阿兹海默症真正的成因暂不清，主要危险因素包括年龄、脑部伤病、遗传等。患者初期表现为记忆力下降，逐渐的患者会发展到口齿不清，晚期患者生活不能自理，通常确诊后患者会在3至9年内死亡。

■ 阿兹海默症的诊疗和未被满足的临床需求

阿兹海默症主要诊断方法包括神经心理学测试、血液测试、神经影像学测试、脑电图、脑脊液测试、基因测试，诊断痛点在于早期诊断手段的缺乏。现阶段阿兹海默症治疗方案包括心理治疗、医护治疗、药物治疗。药物治疗种类包括两类，第一类是针对精神症状的药物包括抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药，第二类是益智类药物，包括神经递质类药物、脑代谢赋活药物。但绝大部分药物疗效不佳，长期服用对患者造成心理和生理的负担。同时因为中晚期患者需要陪护，生活质量下降明显，对患者和家庭造成巨大经济及精神负担，基因治疗有望解决这一困境。

图17：LX1001治疗APOE4相关阿兹海默症的原理



■ LX1001简介

LEXEO
therapeutics

LX1001是由基因治疗公司Lexeo Therapeutics开发的一款针对APOE4相关阿兹海默症的基因疗法，于2019年底开始在美国进行1期临床试验，并于2021年4月获得美国FDA快速通道审批，是全球领先的阿兹海默症基因疗法。

■ LX1001治疗原理

APOE4和APOE2蛋白都是位于神经中枢系统内的脂蛋白，具体功能还待研究。早期研究发现相比于阿兹海默症患者，健康的个体中APOE2表达更多，同时阿兹海默症患者APOE4表达更多，APOE2也是长寿基因中的一员。患者接受少量含有以AAV为载体的LX1001脑脊液，通过脑脊液的流动，LX1001可以到达脑部神经中枢。LX1001里含有可以表达的APOE2基因，由此增加脂蛋白粒子APOE2蛋白的浓度，并和已有APOE4蛋白聚合，阻止APOE4正常的功能，以此治愈APOE4相关阿兹海默症。

来源：沙利文分析

■ CGT在抗病毒治疗领域：艾滋病

抗病毒领域长期依赖疫苗和抗病毒逆转录药物，疫苗通常对变异度高的病毒束手无策，尤其是艾滋病这类恶性传染病，且患者容易产生对抗病毒药物的耐药性，治疗效果欠佳，基因治疗优势明显

■ 艾滋病简介

艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征（AIDS），是由一种由人体免疫缺陷病毒（HIV）引起的恶性传染病，据WHO数据显示2019年全球约有3,800万艾滋病患者，其中超三分之二病例位于非洲大陆，当年约69万死于该疾病。据中国疾病预防控制中心数据，中国每年新增约7万新患者，约2万患者死亡，病患呈现年轻化和老年化的“两头翘”趋势。艾滋病的主要传播途径包括性传播、母婴传播及血液传播。HIV是慢性逆转录病毒家族的一员，可感染CD4+T细胞、巨噬细胞和树突状细胞，致病原理是其对CD4+T细胞的攻击导致患者免疫力下降。艾滋病潜伏期可达10至20年，患者前期没有明显症状，潜伏期过后继而患上严重的并发症，常见的并发症包括肺炎、疱疹、恶性肿瘤，患者大多因全身感染衰竭而死。



发病人数 ~ 7万/年

死亡人数 ~ 2万/年

■ 艾滋病的诊疗

- 艾滋病主要诊断方法为HIV抗体检测，常见的辅助检测包括机体免疫功能检测。
- 艾滋病没有治愈方法，国际通行的维持治疗方法是抗逆转录病毒药物组合治疗。WHO推荐的主要治疗药物包括度鲁特韦、依法韦伦、达芦那韦和利托那韦。
- 除了药物治疗外，患者通常会被要求改变生活习惯包括增加维生素摄入、加强运动。

■ 艾滋病未被满足的临床需求

- 长期大剂量服用抗逆转录药物带来的副作用，最常见的副作用包括失眠、头疼、肝酶增多。
- 由于HIV高频突变的特性，部分患者在用药一段时间后会产生产生耐药性，导致病情恶化。
- 从经济的角度上来讲，长期服药带来的负担可能会迫使一些患者停止用药，导致病情反复。
- 现阶段大部分药物不适合幼儿和孕妇，体现出部分患者治疗药物的缺乏。

■ HIV疫苗开发的困境

艾滋病作为一个影响广泛的恶性传染病，疫苗无疑是最好的预防措施，但是在过去的40年里，没有一款HIV疫苗能够对人体产生足够的保护，迄今为止唯一显示抗感染效果的HIV疫苗是在泰国进行的RV144临床试验。RV144临床试验中所有的个人都接种了6针疫苗（4针ALVAC和2针AIDSVAX试验型疫苗），总防御率为31.2%，远远低于其它抗病毒疫苗。HIV疫苗开发的困境主要是HIV生物特性造成的，HIV极易变异且种类众多，极高的变异率导致HIV能够很快对灭活疫苗产生抗性，同时HIV体表有大量的糖蛋白，能够有效的覆盖体表的膜蛋白，导致灭活疫苗产生的抗体无法与抗原结合。近期由强生的HIV组合疫苗管线进入了3期临床试验（MOSAICO），公开的1/2期结果显示该疫苗组合能够产生较广谱的抗体以抵御不同种类的HIV，但是最终结果还有待观察，因为多年来大部分HIV疫苗在试验3期失败，最近的是2020年南非涉及超5千人的HVTN702临床试验，而CGT可能为艾滋病带来新的治疗方法。

来源：沙利文分析

■ CGT在抗病毒治疗领域：艾滋病

抗病毒领域长期依赖疫苗和抗病毒逆转录药物，疫苗通常对变异度高的病毒束手无策，尤其是艾滋病这类恶性传染病，且患者容易产生对抗病毒药物的耐药性，治疗效果欠佳，CGT优势明显

■ 艾滋病基因治疗产品

图18：CAR-T细胞治疗艾滋病的原理

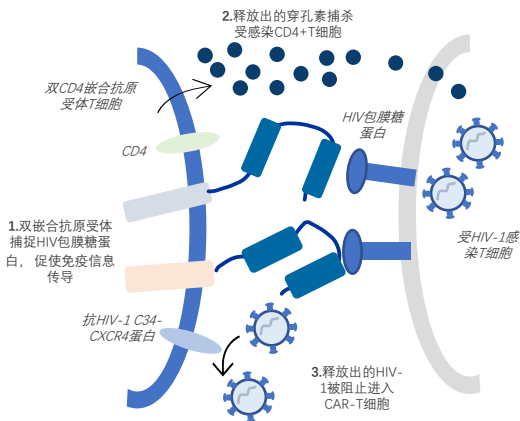
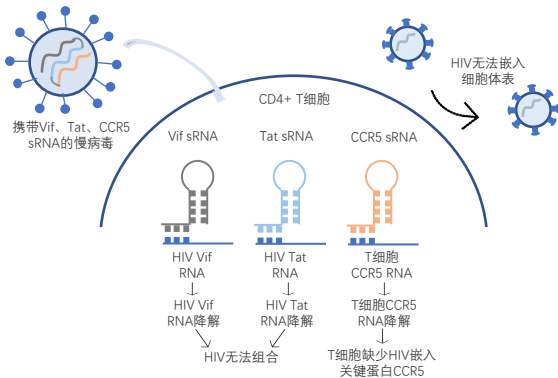


图19：AGT103-T治疗艾滋病的原理



■ 领先的艾滋病基因治疗产品

截至2021年6月，全球还没有针对艾滋病的上市的基因产品，但是两项重要的研究为艾滋病基因产品奠定基础。2020年8月，来自美国的研究人员描述了一种新型双CAR-T疗法用以对抗HIV感染。通过对T细胞进行基因改造，这种Dual-CAR-T细胞同时表达两种CAR，CAR上携带的CD4蛋白和共刺激结构域，使得它能够靶向HIV感染细胞。同年，美国生物技术公司American Gene Technologies宣布获得了美国FDA批准，可以开始一项名为AGT103-T产品的I期临床试验，目的是通过细胞和基因疗法来消除艾滋病感染者体内的HIV病毒。

■ CAR-T细胞治疗原理

双C嵌合抗原受体捕捉受感染CD4+T细胞体表的HIV包膜糖蛋白，释放穿孔素对感染的T细胞进行杀灭，减少HIV可复制次数，同时加入的细胞体表的C34-CXCR4蛋白保护双CD4+CAR-T细胞不受HIV感染，以达到治愈的效果。

■ AGT103-T治疗原理



使用携带Vif、Tat、CCR5小RNA (sRNA) 慢病毒对患者自体CD4+T细胞进行基因编辑，编辑后的T细胞可以表达这些sRNA。这些sRNA可以和相对应的RNA结合，利用细胞本身的剪切酶将RNA降解。其中Vif是一个重要的HIV抗人体抗病毒酶的酶，Tat是一个重要的HIV转录因子，这两个RNA的降解导致HIV无法复制。CCR5是一个CD4+T细胞体表蛋白，同时也是HIV嵌入T细胞的重要助手，CCR5的缺失导致HIV无法进入T细胞。结果就是编辑过的CD4+T细胞能够有效的免疫HIV，实现一次用药即治愈的目标。

来源：沙利文分析

■ 美国CGT相关监管发展历程

美国对于CGT的监管在经历了自由发展期、整顿期之后，现已进入规范发展阶段，形成了由法律、法规、管理制度与指南组成的相对完善的监管体系，预计未来发展将进一步加速

自由发展阶段（1991-1999）

上世纪60年代，科学家开始提出基因治疗的概念。1972年，Friedmann和 Robin在《科学》杂志上发表了“基因治疗人类疾病（Gene Therapy for Human Genetic Disease）”的文章，但基因技术未得到学术界认可，直到1980年病毒载体被发明，才开始了基因治疗的尝试。基因治疗的首次实施于1990年，NIH批准被称为“基因治疗之父”的William French Anderson医生进行了基因治疗儿童急性腺苷脱氨酶（Adenosine Deaminase, ADA）缺乏性严重联合免疫缺陷症的临床试验，将ADA编码基因导入患者T细胞并回输体内，患者的免疫系统在治疗3个月后逐步恢复正常，健康状况显著改善。1991年，美国食品药品监督管理局（FDA）发布了其在CGT治疗领域的第一份指导意见“Points to consider in human somatic cell and gene therapy”，进一步修订后于1993年形成法规执行，1998年再次进行了修订，之后相继发布一些技术指南，由此掀起了基因疗法的热潮。

调整阶段（1999-2008）

1999年，美国宾夕法尼亚大学遗传学教授吉姆·威尔森（Jim Wilson）进行了应用腺病毒作为载体基因治疗缺乏鸟氨酸氨基甲酸转移酶（Ornithine Carbamyl Transferase, OCT）患者的临床试验。但在临床研究中，一位名为Jesse Gelsinger的患者在接受以腺病毒为载体的转基因注射后因为免疫过激反应而死亡，该事件引发了公众对CGT疗法安全性的广泛讨论，让CGT疗法发展面临极大的信任危机。FDA终止了以腺病毒为载体的基因治疗临床试验，该事件也促使美国NIH和FDA加强了对基因治疗的审查和监管力度，先后制定了多项监管方法和政策。自2000年开始，法国Fisher教授对患X-连锁重症联合免疫缺陷症儿童的基因治疗因逆转录病毒基因嵌入错误位置，激活了癌基因表达导致五位患者出现白血病症状，其中一位死亡。2005年，FDA组织专家探讨Fisher教授的试验以及基因治疗的安全性问题。2007年，马里兰州一位患有关节炎的36岁女性在一项基因疗法临床试验中死亡，再次使基因治疗蒙上了一层阴影。FDA在暂时终止基因治疗的临床试验后经过严格审核后再次恢复。

规范化发展阶段（2008-至今）

此后，FDA陆续公布了多项针对CGT的监管方法，以加强对受试者的保护。这类安全性事件也促使FDA与NIH共同要求对于严重不良事件的记录与报道，通过Clinicaltrials.gov网站追踪各领域的临床试验情况。在此期间，CGT疗法发展逐渐步入正轨，2018年，NIH和FDA声明将减少不必要的双重监察，意味着美国在CGT治疗监管领域将实现去特殊化，逐步简化监管程序。此外，截至2021年1月，FDA共发布了近10个针对特定疾病或疾病领域基因疗法的政策，包括神经退行性疾病、血友病、罕见病等。

来源：沙利文分析

■ 美国CGT相关主要政策

美国对于CGT的监管已进入规范发展阶段，形成了由法律、法规、管理制度与指南组成的相对完善的监管体系

表8：美国CGT相关主要政策

政策名称	发布时间	发布主体	政策内容
人体细胞治疗和基因治疗的考量 Points to Consider (PTC) in Human Somatic Cell and Gene Therapy	1991	FDA	首次提出了使用细胞和基因治疗应思考和注意的方向
人体细胞治疗和基因治疗指南 Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	1998	FDA	更新并替换了1991年的PTC，旨在为制造商提供有关生产，质量控制测试、基因治疗用重组载体和临床前试验管理方面的最新监管信息
中止使用逆转录病毒改造血液干细胞基因的临床试验 Temporary Halt on Gene Therapy Trials Using Retroviral Vectors in Blood Stem Cells	2003	FDA	一种逆转录病毒在法国一项基因疗法实验中引发三个儿童罹患白血病。因此，FDA将所有涉及逆转录病毒载体和针对免疫缺陷的基因治疗临床试验暂停，要求所有类似试验不能再纳入新的临床病例
人类基因治疗产品给药后的长期随访 Long Term Follow-Up after Administration of Human Gene Therapy Products	2006	FDA	加强了上市后对患者进行的长期健康随访，提供有关设计长期随访（LFTU）观察性研究的建议，以便收集基因治疗产品给药后延迟不良事件的数据
人类基因疗法新药申请的化学、制造和控制信息 Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigation New Drug Application (INDs)	2008	FDA	提供关于基因治疗产品的安全性、均一性、质量、纯度和有效性等支持信息的建议，适用于人类基因治疗产品，以及含有人类基因治疗产品或装置的组合
同种异体胰岛细胞产品的注意要点 Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products	2009	FDA	向参与同种异体胰岛细胞产品临床研究以治疗1型糖尿病的制造商和研究人员等提供建议，以帮助识别在新药研究中可能有助于确定产品安全性、纯度和效力的数据和信息
细胞治疗和基因治疗产品的效能试验 Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	2011	FDA	此指南为细胞和基因治疗产品的制造商等提供有关效能测试的建议，以支持IND或BLA申请

来源：政府官网、沙利文分析

■ 美国CGT相关主要政策

美国对于CGT的监管已进入规范发展阶段，形成了由法律、法规、管理制度与指南组成的相对完善的监管体系

表9：美国CGT相关主要政策（续）

政策名称	发布时间	发布主体	政策内容
在研细胞与基因治疗产品临床前评估指南 Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products	2013	FDA	规定了细胞治疗与基因治疗产品都适用的临床前研究需要考虑的问题，包括临床前研究目标、对临床前研究设计的总体建议、试验动物物种选择等
基于病毒或细菌的基因疗法和溶瘤细胞的脱落研究设计和分析 Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products	2015	FDA	提供了如何以及何时收集脱落数据以及如何使用脱落数据来评估向未经治疗的个体传播的可能性
基因治疗、载体疫苗和相关重组病毒微生物产品环境评估需求和内容确定行业指南 Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products	2015	FDA	提供了为IND、BLA（生物制品许可申请）或BLA补充提交EA（环境评估）时要考虑的内容并提供了EA提交的内容和格式的信息
用于基因疗法的微生物载体的建议 Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy	2016	FDA	针对用于基因疗法早期临床试验的微生物载体，提供关于产品生产及表征、临床前研究及临床研究的建议
对人类细胞、组织以及基于细胞和组织的产品的监管注意事项 Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff	2017	FDA	向人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品的制造商、医疗保健提供者以及FDA的工作人员提供的监管注意事项
在产品制造和患者随访期间，测试逆转录病毒载体基因治疗产品具有复制能力的逆转录病毒 Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up	2020	FDA	建议对复制型逆转录病毒（RCR）进行测试，以排除基于载体的人类基因治疗产品中RCR的存在。该指南提供了有关在基于逆转录病毒载体的基因治疗产品的生产过程中以及对患者进行后续随访期间进行RCR测试的建议，包括测试的材料、数量和方法

来源：政府官网、沙利文分析

■ 中国CGT相关监管发展历程

中国对于CGT的监管虽然早期滞后，但在经历了规范化发展后已基本形成全面监管政策

■ 中国CGT监管历程简介

中国在CGT的基础研究和临床试验开展较早，首个临床试验可追溯到1991年，但当时对于CGT监管政策法规相对滞后，对于研究开发的多个环节设计的具体内容没有详细要求与规定，约束性不强，审批较宽松。2003年，中国率先批准了世界首个基因治疗产品-Gencicine，用于治疗晚头颈鳞癌。同年，国家药监局发布“人类基因治疗研究和剂型质量控制技术指导原则”，逐步开始加强基因治疗的监管。2016年经历魏则西事件之后，国家开始加强对于细胞治疗的安全性研究与临床规范管理。2018年，受全球震惊的“世界首例基因编辑婴儿事件”的影响，中国开始加强CGT及生物安全等领域的技术指导和法律法规制定，至今已基本形成了对CGT的全面监管政策。

图20：中国CGT相关监管发展历程



来源：沙利文分析

■ 中国CGT相关主要政策

中国对于CGT的监管在经历了规范化发展后已基本形成全面监管政策

表10：中国CGT相关主要政策

政策名称	发布时间	发布主体	政策内容
《干细胞临床研究管理办法（试行）》	2015	卫计委、NMPA	提出了对于干细胞治疗临床研究的申报要求和规范，干细胞治疗相关技术不再按照第三类医疗技术管理
《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》	2015	卫计委、NMPA	提出了干细胞制剂质量控制要求以及临床前研究评价方法
《“十三五”生物产业发展规划》	2016	国家发展改革委	加速新药制和产业化，建设个体化免疫细胞治疗技术应用示范中心：建设集细胞治疗新技术开发、细胞治疗生产工艺研发、病毒载体生产工艺研发，病毒载体GMP生产、细胞治疗cGMP生产、细胞库构建等转化应用衔接平台于一体的免疫细胞治疗技术开发与制备平台
《战略性新兴产业重点产品和服务指导目录（2016年版）》	2017	国家发展改革委	生物技术药物中提到了“针对恶性肿瘤等难治性疾病的细胞治疗产品和基因药物”
《知识产权重点支持产业目录（2018年本）》	2019	国家知识产权局	将干细胞与再生医学、免疫治疗、细胞治疗、基因治疗列为国家重点发展和亟需知识产权支持的重点产业之一
《人用基因治疗制品总论（公示稿）》	2019	国家药典委员会	对基因治疗制品生产和质量控制的通用性技术要求，包括制造、特性分析、标准品/参照品/对照品、制品检定、贮存、有效期和标签等内容
《生物医学新技术临床应用管理条例（征求意见稿）》	2019	国家卫生健康委	基因编辑由国家卫健委进行行政审批，卫生行政部门对临床研究的审批包括学术审查和伦理审查，由此明确了开展临床应用的各方职责、技术准入门槛等
《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》	2020	NMPA	适用对象包括CAR-T和TCR-T等，为免疫细胞治疗产品临床试验的总体规划、试验方案设计、试验实施和数据分析等方面提供技术指导，并规范了对于免疫细胞治疗产品安全性和有效性的评价方法
《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》	2020	NMPA	提出对于人源性干细胞治疗临床试验设计、临床试验后研究以及药品注册审评评价要点的指导

来源：政府官网、沙利文分析

■ 中国CGT相关主要政策

中国对于CGT的监管在经历了规范化发展后已基本形成全面监管政策

表11：中国CGT相关主要政策（续）

政策名称	发布时间	发布主体	政策内容
《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020	CDE	本指导不包括溶瘤病毒类产品和CAR-T等自体基因修饰细胞治疗类产品。提出了基因治疗产品的一般性技术要求以及监管机构监管和评价基因治疗产品的参考
《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》	2020	CDE	对免疫细胞治疗产品的药学研究提出一般性技术要求，委药品研究、开发、生产和申报提供技术指导意见。也作为监管机构监管和评价免疫细胞治疗产品的重要参考
《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则（意见征求稿）》	2020	CDE	本指导原则对基因转导与修饰系统的药学研究提出一般性技术要求。
《基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则（征求意见稿）》	2021	CDE	本指导原则旨在促进基因治疗产品的研发，对除基因修饰细胞以外的基因治疗产品提出了非临床研究的技术参考
《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则（试行）》	2021	CDE	适用于治疗恶性肿瘤的溶瘤病毒类药物的单用或联用的临床试验设计，首次提出了对于临床试验设计要点的指导原则，内容涵盖受试人群、给药方案、药代动力学、免疫原性、疗效评价、安全性评价、风险控制等
《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》	2021	CDE	对细胞免疫治疗产品探索性临床试验和确证性临床试验的若干技术问题提出了建议和推荐，并规范了对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法
《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则（试行）（征求意见稿）》	2021	CDE	用于基因修饰细胞治疗产品。为规范和指导基因修饰细胞治疗产品非临床研究和评价，在《细胞制品研究与评价技术指导原则》基础上，根据目前对基因修饰细胞治疗产品的科学认识制定了本指导原则，提出了对基因修饰细胞治疗产品非临床研究和评价的特殊考虑和要求

来源：政府官网、沙利文分析

■ 美国FDA已批准CGT产品

目前，美国FDA已批准的在售CGT产品共有20个，其中8个为基因治疗产品

表12：美国FDA已批准的在售CGT产品

通用名	商品名	生产厂家	获批时间	适应症	疗法分类	相关病毒载体
Idecabtagene Vicleucel	ABECMA	Celgene Corporation	2021	成人复发或难治性多发性骨髓瘤	CAR-T	慢病毒
Lisocabtagene Maraleucel	BREYANZI	Juno Therapeutics, Inc.	2021	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	慢病毒
Brexucabtagene Autoleucel	TECARTUS	Kite Pharma, Inc.	2020	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	逆转录病毒
Onasemnogene Apeparvovec-xioi	ZOLGENSMA	Novartis Pharmaceuticals Corporation	2019	脊髓性肌肉萎缩症	病毒载体疗法	腺相关病毒
HPC, Cord Blood	N/A	MD Anderson Cord Blood Bank	2018	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
Tisagenlecleucel	KYMRIAH	Novartis Pharmaceuticals Corporation	2017	25岁以下复发或难治性B细胞前体急性淋巴细胞白血病以及成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	慢病毒
Voretigene Neparvovec-rzyl	LUXTURNA	Spark Therapeutics, Inc.	2017	RPE65基因突变相关的视网膜萎缩	病毒载体疗法	腺相关病毒
Axicabtagene Ciloleucel	YESCARTA	Kite Pharma, Inc.	2017	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤	CAR-T	逆转录病毒
HPC, Cord Blood	Clevecord	Cleveland Cord Blood Center	2016	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane	MACI	Vericel Corporation	2016	软骨缺失	异体细胞	N/A
HPC, Cord Blood	N/A	Bloodworks	2016	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
Talimogene Laherparepvec	IMLYGIC	Amgen Inc.	2015	不能通过手术完全切除的晚期黑色素瘤	溶瘤病毒	单纯疱疹病毒
HPC, Cord Blood	ALLOCORD	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	2013	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
HPC, Cord Blood	CORDCYTE	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	2013	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A

来源：FDA、沙利文分析

■ 美国FDA已批准CGT产品

目前，美国FDA已批准的在售CGT产品共有20个，其中8个为基因治疗产品

表13：美国FDA已批准的在售CGT产品（续）

通用名	商品名	生产厂家	获批时间	适应症	疗法分类	相关病毒载体
HPC, Cord Blood	ALLOCORD	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	2013	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
HPC, Cord Blood	CORDCYTE	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	2013	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
HPC, Cord Blood	Ducord	Duke University School of Medicine	2012	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen	GINTUIT	Organogenesis Incorporated	2012	成人膜龈手术所致创面的血管损伤	异体细胞	N/A
HPC, Cord Blood	N/A	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	2012	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
HPC, Cord Blood	Hemacord	New York Blood Center, Inc	2011	血液瘤；特定血液及免疫系统紊乱	造血祖脐带细胞	N/A
Azficel-T	Laviv	Fibrocell Technologies, Inc.	2011	成人中至重度鼻唇沟皱纹矫正	自体成纤维细胞	N/A
Sipuleucel-T	PROVENGE	Dendreon Corporation	2010	转移性去势抵抗性前列腺癌	自体细胞免疫	N/A

来源：FDA、沙利文分析

■ 欧洲EMA已批准CGT产品

目前，欧洲已批准的在售CGT产品共有12个，其中6个为基因治疗产品

表14：欧洲EMA已批准的在售CGT产品

通用名	商品名	生产厂家	获批时间	适应症	疗法分类	相关病毒载体
Brexucabtagene Autoleucl	TECARTUS	Kite Pharma, Inc.	2020	成人复发/难治性套细胞淋巴瘤	CAR-T	逆转录病毒
Onasemnogene Apeparvovec-xioi	ZOLGENSMA	Novartis Pharmaceuticals Corporation	2020	脊髓性肌肉萎缩症	病毒载体疗法	腺相关病毒
Autologous CD34+ cells encoding ARSA gene	LIBMELDY	Orchard Therapeutics	2020	异染性脑蛋白质营养不良	基因修饰的自体造血干细胞	慢病毒
Betibeglogene autotemcel	ZYNTEGLO	Bluebird bio	2019	β -地中海贫血	基因修饰的自体造血干细胞	慢病毒
Voretigene Neparvovec-rzyl	LUXTURNA	Spark Therapeutics, Inc.	2019	因RPE65基因突变引起的视网膜营养不良导致的视力丧失	病毒载体疗法	腺相关病毒
Axicabtagene Ciloleucl	YESCARTA	Kite Pharma, Inc.	2018	弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) ; 原发性纵隔大B细胞淋巴瘤 (PMBC)	CAR-T	逆转录病毒
Tisagenlecleucl	KYMRIAHA	Novartis Pharmaceuticals Corporation	2018	B细胞急性淋巴细胞白血病 (B-cell ALL) ; 弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)	CAR-T	慢病毒
Darvadstrocel	Alofisel	TiGenix	2018	成人克罗恩氏病导致的复杂肛瘻	异体间充质干细胞	N/A
Spheroids of human autologous matrix-associated chondrocytes	Spherox	CO.DON	2017	成人膝盖软骨缺陷	自体软骨细胞	N/A
Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence	Strimvelis	GSK	2016	由于腺苷脱氨酶缺乏症 (ADA-SCID) 而导致的严重联合免疫缺陷	基因修饰的自体干细胞	逆转录病毒
Talimogene Laherparepvec	IMLYGIC	Amgen Inc.	2015	不能通过手术完全切除的且已扩散的黑色素瘤	溶瘤病毒	单纯疱疹病毒
Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells	Holoclar	Chiesi	2015	由烧伤 (包括化学烧伤) 引起的成人中重度角膜缘干细胞缺乏症	自体角膜缘细胞	N/A

来源：EMA、沙利文分析

■ CGT医保支付趋势分析

欧美主要国家的多元化医保支付模式为CGT商业化发展提供了支持，预计中国多元化医保体系也将推动CGT产业发展

主要CGT产品

 <p>NOVARTIS Zolgensma : 用于治疗SMA</p> <ul style="list-style-type: none"> 上市售价: 2,125,000美元 最早获批时间: 2019年 	 <p>NOVARTIS Luxturna : 用于治疗先天性黑蒙症</p> <ul style="list-style-type: none"> 上市售价: 单眼425,000美元 最早获批时间: 2019年
 <p>NOVARTIS Kymriah : 用于治疗血液瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 上市售价: 475,000美元 最早获批时间: 2017年 	 <p>GILEAD Yescarta : 用于治疗血液瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 上市售价: 373,000美元 最早获批时间: 2018年



医保创新支付模式

公共医保	公共医保	商业医保
<p>基于疗效支付</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 医保全额支付 ✓ 治疗期内患者达到预期治疗效果 	<p>健康技术评估调整价格</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 医保全额支付 ✓ 据卫生技术评估 (HTA) 做药物定价 	<p>CGT专项保单</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 商业保险全额报销 ✓ 患者按期缴纳商业医保专款计划会费
<p>基于疗效+分期支付</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 医保分期全额支付 ✓ 治疗分期内患者达到预期治疗效果 	<p>健康技术评估+患者分摊</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 患者自费一定比例治疗费用 ✓ 药物定价由HTA结果决定 	

医保全额支付药价

- 支付机构: 美国医疗保险和医疗补助服务中心 (CMS)
- 覆盖药物: Kymriah 和Yescarta
- 支付方式: 依据适应症全额支付



医保全额支付药价

- 支付机构: 英国国家医疗保障体系癌症基金会
- 覆盖药物: Kymriah 和Yescarta
- 支付方式: 经每年HTA结果重新定价并全额支付

商业医保全额支付药价

- 支付机构: Cigna
- 覆盖药物: Luxturna和Zolgensma
- 支付方式: 参与者按月支付会员费, 参与基因治疗网络, CGT专项保单报销全额



医保分摊70%以上药价

- 支付机构: 日本劳动省 (负责医疗和社保)
- 覆盖药物: Kymriah和Yescarta
- 支付方式: 根据患者的年龄和收入, 劳动省负担70%以上的药品价格

医保全额支付药价

- 支付机构: 意大利国家医疗卫生服务局 (SSN)
- 覆盖药物: Kymriah 和Yescarta
- 支付方式: 依据患者治疗效果分三期付款 (每期6个月), 达到预期疗效付款



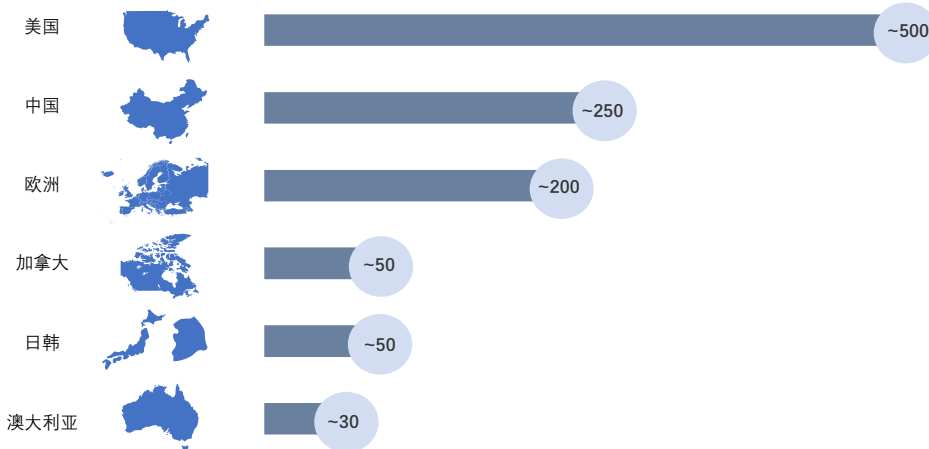
来源: 沙利文分析

■ 全球CGT临床试验

中国CGT临床试验数量爆发式增长，数量仅次于美国；在国家利好政策的推动下，CGT行业将迎来快速发展阶段

- 自2015年开始，中国CGT疗法的临床试验数量增长快速。15到20年间，累计开展了约250项CGT临床试验，已成为数量仅次于美国的地区，年复合增长率超过60%，位列全球第一。目前，中国正在开展的CGT临床试验约100项，涉及大小公司约80家。
- 2017年1月，国家发改委发布《“十三五”生物产业发展规划》，明确将重点发展重大疾病化学药物、生物技术药物、新型细胞治疗制剂等多个创新药物品类；2019年7月，国家发改委提出面向产业发展基础良好、竞争力较强的珠三角、长三角、京津冀等优势区域，要加强生物产业创新能力建设平台得布局，以推动细胞产业等重点生物医药领域集聚发展。在一系列国家政策扶持和产业集群效应驱动下，CGT很有可能实现“弯道超车”，帮助我国生物医药产业再上一个台阶。

图21：2015-2020年全球细胞和基因疗法临床试验累计开展情况比较



注：此处欧洲临床试验包括英国

■ 基因治疗临床试验---按治疗领域拆分

全球及中国在研的基因治疗临床试验均集中在肿瘤和感染性疾病领域，其他疾病领域未被满足的临床需求将推动CGT相关试验不断扩展应用领域

- 根据ClinicalTrials.gov的临床试验来看，2015-2020年，全球正在进行的基因治疗临床试验中有超过一半针对肿瘤治疗。2020年，全球肿瘤发病人数达到1,929万人，且针对许多肿瘤的现有药物治疗存在复发率高等缺陷，庞大的患者基数及临床需求促进了CGT治疗肿瘤的临床研发。此外，近年陆续上市治疗血液瘤的CAR-T产品的临床数据及相关技术手段给生物技术公司及研发机构增加了在肿瘤领域的研发信心。
- 全球基因治疗临床试验在感染性疾病、血液系统疾病、内分泌系统和代谢性疾病领域也较为活跃。未来，更多疾病领域未被满足的临床需求将推动CGT进一步扩展治疗领域。

图22：全球在研基因治疗临床试验按治疗领域拆分

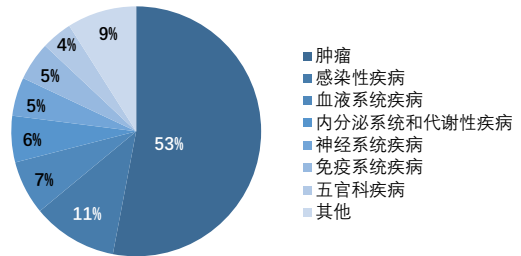
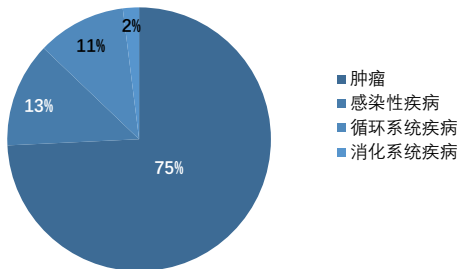


图23：中国在研基因治疗临床试验按治疗领域拆分



- 根据CDE注册的临床实验来看，2015-2020年，中国正在进行的基因治疗临床试验中有75%是针对肿瘤。2020年，中国肿瘤发病人数达到457万人，约为全球肿瘤发病人数的四分之一。肿瘤患者众多加之对于肿瘤领域CGT的技术研究较为成熟，中国CGT临床试验也集中在肿瘤领域。
- 此外，感染性疾病和循环系统疾病各占中国CGT临床试验的13%和11%。中国CGT行业发展尚处于早期，临床试验的治疗领域较少，但在技术不断创新以及未被满足的临床需求驱动下，中国CGT临床试验治疗领域将不断扩展，未来对于其他疾病领域的CGT临床试验数量将增加。

来源：沙利文分析

■ 基因治疗临床试验---按临床阶段拆分

大批基因治疗药物研发已进入临床阶段，在更加规范清晰的监管体系、创新产业发展和研发投入促进下，未来将有更多基因治疗获批进入临床阶段

- 在支持性政策和资本注入的双轮驱动下，全球基因治疗行业快速升温，大量基因治疗药物研发进入临床阶段，呈现爆发式增长。在更加清晰的监管规定以及行业质量标准规范的促进下，政企合作推动基础研究向高度创新的基因治疗产业转化并逐步促进生态圈健康快速的发展，临床研究基础设施及国际多中心临床研究数量也在不断增加，未来将有大量的基因治疗获批IND进入临床阶段，产业发展迅猛，不断引领创新热潮。
 - 根据美国生物技术创新组织机构（Biotechnology Innovation Organization, BIO）发布的2011-2020临床研发成功率数据，基因治疗临床I期到获批上市的概率约10%，CAR-T高于基因治疗，约为17%。基因治疗临床II期到获批上市的概率约19%，而CAR-T约为39%。对于基因治疗和CAR-T临床III期到获批上市的概率分别为50%和67%。
- 按临床阶段来看，全球36%的在研临床试验处于临床I期，50%在进行临床II期，9%处于临床III期。全球在研临床研究约一半处于关键的II期阶段，进入临床III期后基因治疗研发成功率将增长一倍。

图24：全球在研基因治疗临床试验按临床阶段拆分

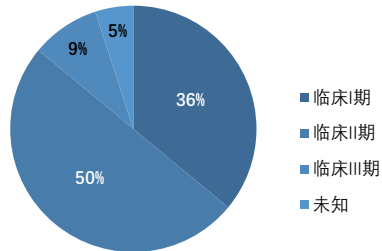
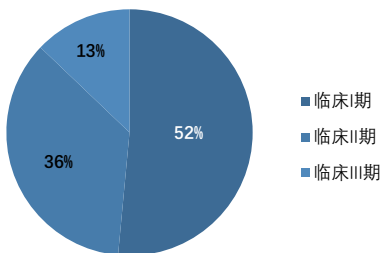


图25：中国在研基因治疗临床试验按临床阶段拆分



- 按临床阶段来看，中国在研基因治疗临床试验中有52%处于临床I期，36%进行临床II期，13%处于临床III期。中国临床试验主要处于临床I期阶段，对于CGT的研发尚处于早期，但临床III期的比例较全球高，预计在进行的临床试验中研发上市成功的比例也会较高，未来将是中国CGT研发高速发展的时期。

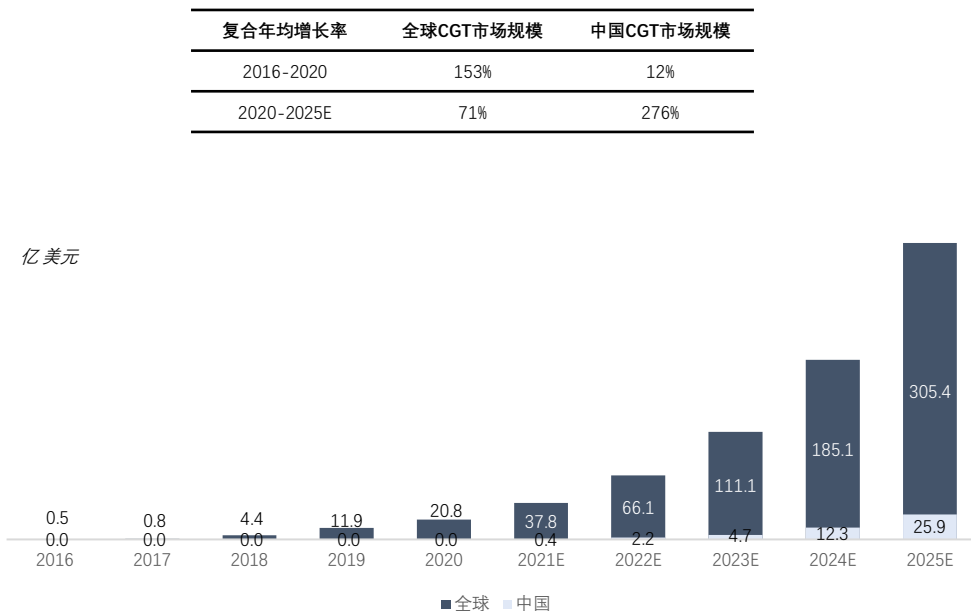
来源：BIO、沙利文分析

■ 全球及中国CGT行业市场规模

全球CGT行业市场规模自2016年开始飞速增长，中国CGT行业市场规模在政策利好及研发投入增长的背景下也将快速扩增

- 2016年至2020年，全球CGT市场从0.5亿美元增长到20.8亿美元，复合年增长率为153%。预测未来CGT市场规模仍保持快速增长趋势，预计于2025年全球整体市场规模为305.4亿美元，2020到2025年（估计）全球CGT市场复合年增长率为71%。
- 2016年至2020年，中国CGT市场从0.02亿美元增长到0.03亿美元，复合年增长率为12%。预测未来中国CGT市场规模仍保持快速增长趋势，于2025年整体市场规模为25.9亿美元，2020到2025年（估计）中国CGT市场复合年增长率为276%。

图26：全球及中国CGT市场规模（2016-2025（估计））

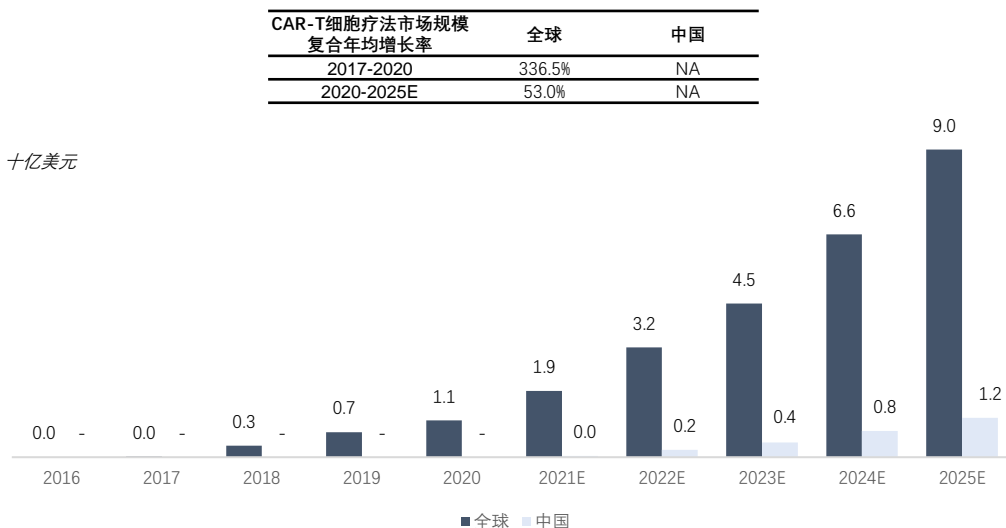


来源：沙利文分析

CAR-T细胞疗法市场规模

CAR-T细胞疗法作为近年来热点研发领域已为恶性血液肿瘤患者带来了希望，市场规模持续稳定增长，未来市场潜力巨大

图27：全球与中国CAR-T细胞疗法市场规模（2017年至2025年（估计））



■ CAR-T细胞疗法正为人们攻克恶性肿瘤带来希望，全球市场增长迅速

CAR-T疗法利用慢病毒（LV）等作为递送载体，将治疗用基因序列转移到T细胞基因组，使得病人的T细胞能特异性识别结合肿瘤细胞，随后通过释放穿孔素等因子杀伤肿瘤细胞。2017年，随着前两款CAR-T产品获得上市批准，全球CAR-T市场开始发展，从2017年的约0.1亿美元暴增到2020年的约11亿美元，预计未来五年将以53.0%的CAGR加速增长。

■ 中国CAR-T市场虽起步较晚，仍表现出强劲增长势头

2021年6月复星凯特的阿基仑赛注射液获批上市，中国迎来首款CAR-T产品。药明巨诺也于2020年向NMPA递交了其CAR-T产品的上市申请，有望2021年获批。虽然市场的发展落后于全球市场，但随着此次复星凯特CAR-T产品的上市和药明巨诺等细胞治疗公司的加速布局，预计2021年中国CAR-T市场将开始增长。未来在癌症患者增加、政策优惠、患者负担能力提高的推动下，2025年市场预计将增长到12亿美元。

来源：沙利文分析

■ 中国CGT市场驱动力分析

科技的进步、研发投入的支持、大量未被满足的临床需求、政府利好政策的推动等因素，将促进中国CGT市场发展



技术创新

- 载体递送系统的创新和利用基因编辑工具来优化现有基因治疗方法是基因治疗市场的一大驱动力。基因治疗的创新和其递送系统，即病毒载体的技术创新密不可分。比如，寻找新兴AAV载体以寻求更高的转导效率、更优的组织特异性，及更低的免疫原性对于大多数基于AAV的基因治疗至关重要。具体的方法包括利用启动子技术，更好地调节基因活性和控制蛋白质合成、利用AAV位点筛选技术如压力筛选法得到AAV变异体、采用人工智能技术体外模拟以寻找新型AAV变体等。



不断增加的研发支出

- 不断增加的研发开支刺激了药物创新，从而也增加了市场对新兴生物技术的需求。中国政府一直鼓励研发，以推动医疗市场的可持续发展。预计到2025年，中国医药研发开支将达到496亿美元，占全球医药开支比重的16.8%。2020年至2025年（估计）中国医药研发开支复合增长率为15.0%，为全球医药研发开支复合年均增长率的2倍。随着制药公司不断增加研发支出，开展新兴生物技术研发，预计未来CGT市场将进一步增长。



患者数量众多及未被满足的临床需求

- 中国作为人口大国，罕见病及肿瘤等患病人数众多，存在大量尚未被满足的医疗需求。以血友病为例，中国第11届血友病年会（2018）预计中国有10万名血友病患者。凝血因子替代疗法是目前血友病的主要疗法，然而，该疗法无法彻底治愈血友病，且需要终身用药；同时，该疗法存在诸多副作用，如病毒感染、并发血栓等，由此对患者造成了严重的经济负担。近年来，非凝血因子治疗药物、基因疗法逐渐成为血友病药物研发的关注领域。基因治疗可通过将外源正常编码凝血因子的基因导入患者体内，并表达治疗水平的凝血因子，从而有望实现彻底治愈血友病的目的。由此，罕见病患者人群巨大的市场需求以及基因治疗为这些疾病领域带去的希望，成为了基因治疗市场的重要驱动力。



政策利好

- 此前，基因治疗疗法的发展一度因为对其安全性的质疑而受挫，但从国家政策层面来看，经过十余年的鼓励与规范化政策指导，我国基因治疗领域已进入规范化发展阶段。2016年国务院发布的《“十三五”国家科技创新规划》和国家发改委发布的《“十三五”生物产业发展规划》都对基因治疗领域的产业发展制定了激励政策。2018年，国家卫健委发布《第一批罕见病目录》以加强罕见病诊疗与管理，侧面促进了基因治疗市场。2020年，国内先后有复星凯特、药明巨诺向NMPA递交了其CAR-T产品的新药上市申请，两者均用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤，2021年6月复星凯特的阿基仑赛注射液率先获批，成为中国首款上市的CAR-T产品。



资本涌入

- 目前，细胞和基因治疗公司受到资本市场青睐，私募融资、IPO、并购、合作等多种交易形式蓬勃发展的，频频出现重磅交易。如宜明细胞已于2020年底完成1.2亿元A轮融资，和元生物技术（上海）于2020年9月宣布完成超3亿元C轮融资，2020年总计完成逾6亿元的股权融资。CAR-T疗法主要公司药明巨诺和科济生物在IPO前总融资均超过2.8亿美元。覆盖CAR-T相关CXO服务的普瑞金于2020年已完成超过1.4亿元的B轮融资。

来源：沙利文分析

■ CGT产业的驱动力分析 --- 医药市场规模分析

中国是全球第二大医药市场，预计未来其在全球市场中的份额持续上升，医药市场的快速放量提高了对于创新药物及疗法的需求，促进CGT产业发展

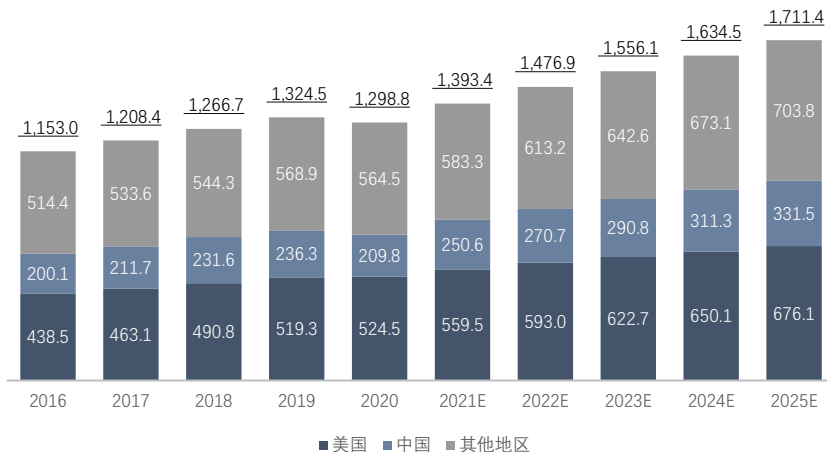
2020年，中国医药市场规模达2,098亿美元，占全球市场份额的16.2%，是仅次于美国的全球第二大医药市场。预计到2025年，中国医药市场规模将达到3,315亿美元，在全球市场份额的比重也将上升到19.4%。同期的中国复合年均增长率为9.6%，将超过美国医药市场复合年均增长率（5.2%）。

中、美两国医药市场的复合年均增长率均高于欧盟5国与日本。受到政策红利、大量的研发投入、人口红利等影响，预计未来中国医药市场占全球医药市场份额将持续上升，为CGT产业发展带来充足的市场空间。

图28：全球医药市场按区域拆分图（2016年至2025年（估计））

复合年均增长率	美国	中国	其他地区	全球
2016-2020	4.6%	1.2%	2.3%	3.0%
2020-2025（估计）	5.2%	9.6%	4.5%	5.7%

十亿美元



来源：沙利文分析

■ CGT产业的驱动力分析 --- 研发投入分析

由于患者需求的增长、政府优惠政策的推动，以及创新技术的推出，中国医药研发投入增速加快，将推动CGT产业发展

■ 中国医药研发开支占营收比低于同期水平

据沙利文分析，2019年全球医药研发开支占营收比为13.8%，而中国市场占比仅为8.9%。随着政策和人才红利的推动，预计未来中国制药企业将加大创新药物研发开支，CGT产业具有较大市场潜力与增长空间。

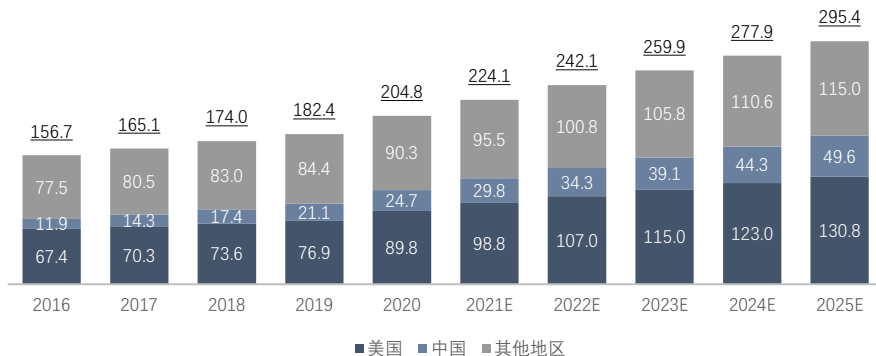
■ 中国医药研发开支具有较大增长潜力，利于CGT产业快速发展

2020年，中国医药研发开支为247亿美元，占全球总开支的12.1%。随着政策、人口、资金红利的推动，预计到2025年，中国医药研发开支将达到496亿美元，占全球医药开支比重的16.8%。同期复合年增长率为15.0%，为全球医药研发开支复合年均增长率的近2倍。在利好政策背景下，政企合作推动基础研究向高度创新的基因治疗产业化转化，研发开支的增长将推动CGT的技术创新与临床转化，促进CGT产业快速发展。

图29：全球医药研发开支按区域拆分图（2016年至2025年（估计））

复合年均增长率	美国	中国	其他地区	全球
2016-2020	7.4%	20.0%	3.9%	6.9%
2020-2025E	7.8%	15.0%	5.0%	7.6%

十亿美元



来源：沙利文分析

■ CGT产业的驱动力分析 --- CXO分析

CMO/CDMO为CGT研发生产流程中各阶段提供产能支持，市场规模不断增长，将进一步推动CGT产业快速发展

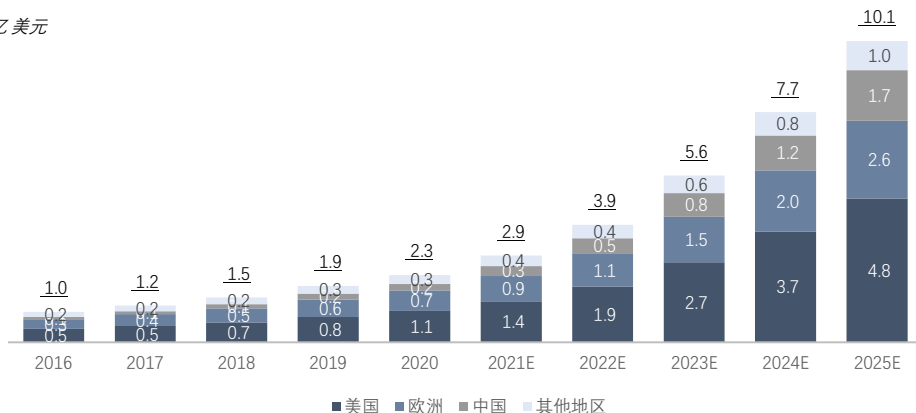
CGT CDMO公司通常拥有大型细胞或载体库，可以帮助药企选择适合的细胞或载体，并进行优化，从而减少试错成本，并提高研发成功率。其丰富的生产平台和严格的质检措施也可以帮助药企削减商业化生产成本和时间。

2016年至2020年，美国的细胞和基因治疗CMO/CDMO市场规模从5亿美元增至11亿美元，复合年增长率为23.8%。随着CGT相关研究和临床试验的扩大，到2025年，全球细胞和基因治疗CMO/CDMO市场将达到101亿美元，2020年至2025年的复合年增长率为34.9%。中国的细胞和基因治疗CMO/CDMO市场将是增长最快的市场，2020年至2025年的复合年增长率为51.1%。与美国市场类似，欧洲细胞和基因治疗的CMO/CDMO市场从2016年的3亿美元增长到2020年的7亿美元，增长迅速，复合年增长率为20.6%。未来五年，市场规模将达到26亿美元，2020年至2025年复合年增长率为30.6%。

图30：按区域划分的细胞基因治疗CMO/CDMO的全球市场规模（2016年至2025年（估计））

复合年均增长率	美国	欧洲	中国	其他地区	全球
2016-2020	23.8%	20.6%	29.8%	15.2%	22.0%
2020-2025E	35.4%	30.6%	51.1%	26.7%	34.9%

十亿美元



注：细胞和基因治疗市场不包括基因检测。

来源：沙利文分析

■ CGT产业的驱动力分析 --- 投融资分析

受政策、资金、人才支持，中国医药市场受资本市场的青睐，CGT行业成为中国资本投资热点，给予CGT产业发展资金支持

■ 中国医药市场受资本市场青睐，预计未来资本投资仍会保持上升趋势但趋于理性

在2015年，中国医药市场投资金额为32亿美元，占全球投资额16.3%。到2019年，中国医药市场资本投资金额为50亿美元，同期全球市场为407亿美元，占比为12.3%。预计未来，中国和全球医药产业投资规模仍会增加。

■ 医药投融资市场活跃，CGT领域热度升温

生物医药/生物技术领域仍是中国医疗行业投资热点领域，近年来CGT领域也逐渐成为投资的关注焦点。据中国CGT领域融资交易情况显示，2020年度CGT领域融资总金额约为126亿美元，2016年至2020年复合年增长率达到59.3%。2020年IPO和私募基金金额显著增加。预计未来整个医药投融资市场仍会保持较高活跃度，CGT领域的资本投入仍会增加，资本注入也将推动CGT产业发展。

图31：2015-2019 医药市场资本投资明细

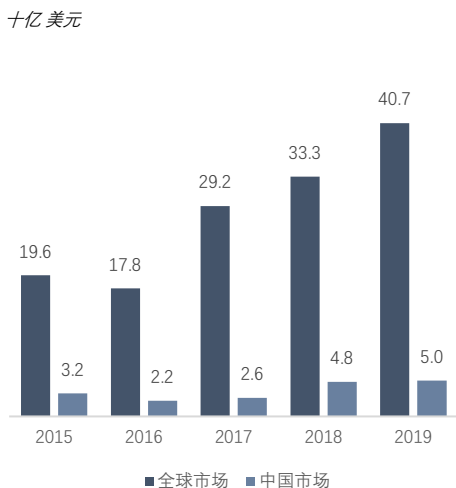
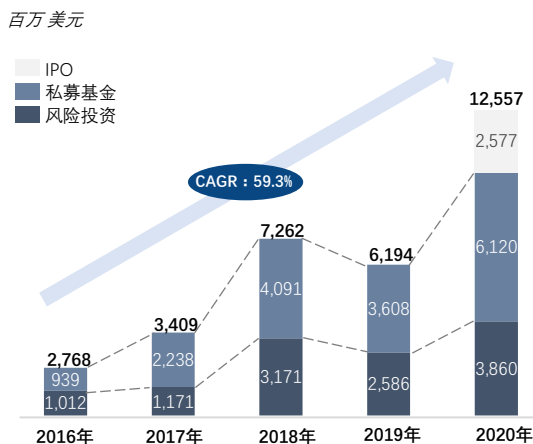


图32：2016-2020 中国CGT领域融资交易情况



来源：PE data, Pitch Book, 沙利文分析

■ 中国CGT市场发展趋势分析

中国庞大的潜在患者基数对CGT需求持续增加，同时大量生物技术公司的涌现、资本市场投融资热潮等因素推动，未来中国CGT市场会呈现以下几点发展趋势

治疗领域扩增

- 目前，基因治疗主要针对罕见病与肿瘤治疗。此后，基因治疗也将逐渐向其他疾病扩展适应症。例如，2020年2月，基因治疗公司Genprex宣布与匹兹堡大学达成一项糖尿病基因治疗技术的独家许可协议，将对胰腺细胞进行重新编程，以恢复其补充胰岛素的功能，从而治疗1型和2型糖尿病。目前糖尿病尚无根治的治疗手段，主要干预方式依然是注射胰岛素以控制血糖水平。如果这一细胞和基因治疗产品能够研发成功，将对糖尿病的治疗及慢性病领域产生重大影响。此外，除了已知由单个基因缺陷引起的约1,500种疾病外，大多数遗传疾病涉及多个基因缺陷，因此，基因治疗的潜在靶点还有很多。随着基因治疗研究的深入，未来的疗法将不再局限于处理人类基因组中的单个基因缺陷，构建合适的载体获得多个外源基因的高效转移与表达将对存在多个基因缺陷的疾病有重大意义。

载体的多样化

- 目前，应用最为广泛的载体当属腺相关病毒载体、慢病毒载体等。近年来，溶瘤病毒作为免疫疗法的新生力量，引起了广泛关注，其相关研究也取得了巨大进展，疱疹病毒、痘病毒、腺病毒成为目前研究较多的溶瘤病毒毒株。随着CGT研发的深入，病毒载体将更为多样化，不断提高导入效率以及安全性。此外，非病毒载体例如裸露DNA、脂质体、纳米载体等因具有成本低、制备简单、便于大规模生产、安全性高、外源基因长度不受限制等优点也将成为重要研发领域。

CGT CDMO快速发展

- CDMO企业多样化的服务内容和积累的CGT基础研究与开发改造经验可以为CGT企业提供包括细胞与载体选择与优化服务、细胞系与载体构建和病毒包装服务、质量检测服务、临床阶段小规模生产服务以及后期商业化生产服务，节省研发成本和时间，提高成功率。相关研发生产平台齐全，可提供多样化的选择，并减少药企试错成本；专业的QA/QC人员和全过程的严格监管，可确保满足载体生产符合国家GMP质量标准。此外，一些CGT CDMO公司还可提供一站式新药临床试验申请（IND）和新药上市申请（NDA）等法规相关服务，进一步帮助药企加快研发进度。因此，CGT产业发展将带动CDMO的市场规模不断扩张。

支付模式多元化

- CGT对于罕见病和恶性肿瘤的治疗效果以及近年来医保对于CGT支付的积极探索，促进了CGT商业化进展。以治疗SMA的Zolgensma为例，尽管其价格高昂，但在2019年获批后成为了SMA的重磅疗法，美国商业保险机构Cigna对其全额药价覆盖，2020年销售额达到9亿美元。面临高昂价格的争议，CGT企业积极与各国政府及医保体系进行基于价值的多元化支付模式探索。这些支付模式的探索为CGT商业化逐步铺平道路，预计未来对于CGT多元化的创新支付模式将惠及更多患者。

研发成本降低

- 现已有CGT产品例如CAR-T细胞治疗已经取得临床成功，未来有着巨大的市场潜力，将持续成为热点研发方向。研发人员在进一步优化技术与临床疗效的同时，也在降低研发及治疗的成本。未来病毒载体优化及生产、CAR-T细胞等技术的逐渐成熟将带来成本的下降，CGT将扩展到更多患者治疗中。

来源：沙利文分析

■ 国内外CGT资本市场表现回顾

医药企业近年来通过兼并收购国内外CGT领域公司，吸收标的公司的先进技术和经验，布局CGT产业

表15：近年CGT领域主要兼并收购案例一览

时间	买方	标的公司	业务领域	影响
2021-03-18	药明康德	苏桥生物	细胞株开发、工艺开发以及临床GMP生产等服务	收购将进一步增强药明生物研发生产团队的实力，继续提升公司的原液和制剂产能，同时新增诸多生物药服务项目包括细胞治疗
2021-03-02	药明康德	OXGENE	细胞和基因治疗药物发现和生產解决方案	进一步拓展CGT平台的技术能力，为客户提供一体化、端到端的CGT产品开发及生产服务，促进创新疗法的发展
2020-12-15	礼来	Prevail	针对神经退化和类疾病的基因疗法	该收购为礼来带来了一系列神经退化类疾病的管线，拓宽了其竞争赛道的选择余地，为长期在这类影响广泛但缺少药物的疾病领域做铺垫
2020-11-12	优时比	Lacerta	针对神经退化类疾病的基因疗法	该收购使优时比获得了Lacerta全球基因开发能力，为其布局全球基因治疗开发奠定了基础
2020-10-26	拜耳	Asklepios	针对庞贝氏病的基因疗法和全套腺相关病毒技术	该收购一方面为拜耳在基因治疗领域加码，另一方面该收购为拜耳带来了超过500个关于腺相关病毒开发和生产的专利，使拜耳成为领先全球的病毒载体技术公司
2019-12-17	罗氏	Spark	针对失明、血友病等遗传病的基因治疗方法	该收购是罗氏布局基因疗法的重要一步，该收购带来了一款已上市的基因产品和多条进行中的临床管线，为罗氏在遗传病领域基因治疗提供了强有力的竞争筹码
2019-12-03	安斯泰来	Audentes	针对罕见的神经肌肉遗传病的经验疗法	该收购是安斯泰来对CGT的第一个布局，除了几个管线和病毒技术以外，该收购还为安斯泰来带了一个大型的cGMP设施，为扩展CGT产品奠定了基础
2019-11-20	百时美施贵宝	新基	嵌合抗原受体细胞疗法和其它癌症免疫疗法括来那度胺	该收购加强了百时美施贵宝在癌症治疗领域的领导地位，得益于新基之前对于Juno的收购，该收购为百时美施贵宝确立了其在嵌合抗原受体细胞病毒载体技术的领先地位
2019-03-04	渤健	Nightstar	X染色体相关的眼科遗传病	该收购是渤健在眼科疾病布局中的重要一环，同时也为渤健带来多个管线和基因治疗中重要的腺相关病毒技术
2018-04-09	诺华	AveXis	First-in-class脊髓性肌肉萎缩症的基因疗法	该收购为诺华开拓了神经系统相关的遗传病的基因治疗市场，同时所收获的病毒载体相关专利为其以后扩展基因治疗产品铺平了道路
2017-08-28	吉利德	凯特	全球领先的嵌合抗原受体细胞疗法	该收购为吉利德奠定了其在细胞治疗领域的领先地位，同时也丰富了吉利德产品组合，为长期发展打好基础
2016-09-06	艾尔建	Retrosense	First-in-class针对失明患者的光学基因治疗方法	该收购丰富了艾尔建在眼部疾病的产品组合
2016-08-01	辉瑞	Bamboo	针对神经中枢系统罕见病的基因药物的研究和开发	该收购为辉瑞提供了临床和多项临床前资产，补充了公司的罕见病产品组合、先进的重组腺相关病毒 (AAV) 载体设计和生产技术

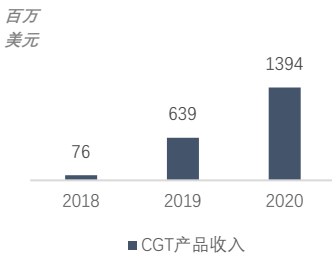
来源：沙利文分析

■ 国内外重要CGT公司介绍---诺华、罗氏



图33：诺华CGT产品收入（2018年至2020年）

复合年均增长率	CGT
2018-2020	328%



■ 诺华简介

诺华集团成立于1996年，拥有多元化的业务组合，涵盖创新专利药、眼科保健、非专利药、消费者保健和疫苗及诊断等多个领域，并在所有领域处于世界领先地位。诺华公司开发转化细胞和基因疗法有三个重点领域：基于 AAV 的疗法、CAR-T 细胞疗法和基于 CRISPR 的技术。



■ 罗氏简介

罗氏始创于1896年，是在国际健康事业领域居世界领先地位，以科研开发为基础的跨国公司，总部位于瑞士巴塞尔，主要涉及药品、医疗诊断、维生素和精细化工、香精香料等四个领域。罗氏在CGT领域滞后于同等级竞争者，但2019年至2020年之间一系列的投资活动为其开拓了CGT市场。

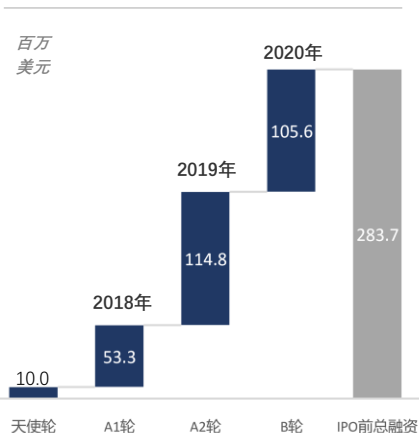


来源：公司年度报告，沙利文分析

■ 国内外重要CGT公司介绍---药明巨诺、复星凯特



图34：药明巨诺融资情况



■ 药明巨诺简介

药明巨诺是一家领先的细胞免疫治疗公司，由巨诺医疗和药明康德联合创建。公司已建立了一个专注针对血液及实体瘤突破性细胞免疫疗法的开发、制造和商业化一体化平台。药明巨诺建立了涵盖血液及实体瘤的全面且差异化的细胞治疗产品管线。主打产品瑞基奥仑赛注射液是针对复发或难治B细胞淋巴瘤的靶向CD19的CAR-T疗法，有望成为中国首个获批1类生物制品的CAR-T疗法。

图35：药明巨诺主要管线

药物	靶点	适应症	临床前	一期	二期	三期	上市申请
JWCAR029	CD19	NHL	[Progress bar]				
JWCAR129	BCMA	MM	[Progress bar]				
Nex-G	CD19	NHL	[Progress bar]				

MM=多发性骨髓瘤; NHL=非霍奇金氏淋巴瘤

■ 复星凯特简介

复星凯特生物科技有限公司为上海复星医药集团与美国Kite Pharma（吉利德科学旗下公司）的合营企业，致力于肿瘤免疫细胞治疗产品的研发和产业化规范化发展。复星凯特2017年初从美国Kite Pharma引进Yescarta，获得全部技术授权，并拥有其在中国包括香港、澳门地区的商业化权利，该产品将被开发用于治疗二线或以上系统性治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤，包括：弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）非特指型、原发性纵隔B细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别B细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的DLBCL。

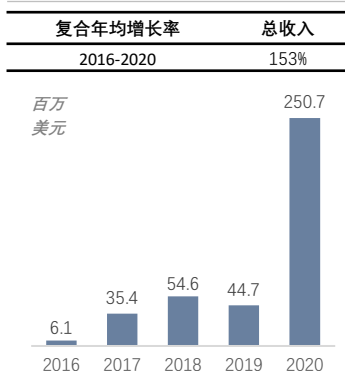


来源：公司官网， Pitch Book， 沙利文分析

■ 国内外重要CGT公司介绍---Bluebird、Biomarin



图36：蓝鸟生物业务收入（2016年至2020年）



■ 蓝鸟生物简介

Bluebird Bio成立于1992年，是一家细胞治疗和基因治疗齐头并进的医药公司，拥有多个针对小儿麻痹症、儿童营养不良、贫血等遗传病和多发性骨髓瘤等癌症的管线。其针对地中海贫血症的Zynteglo已在欧洲上市，近期其与百时美施贵宝合作针对多发性骨髓瘤的CAR-T细胞治疗产品Abecma也已获得FDA批准上市。2020年公司实现总收入的大幅增长，是众多跨国药企争相收购的对象，被众多投资机构称为全球最为耀眼的CGT公司。

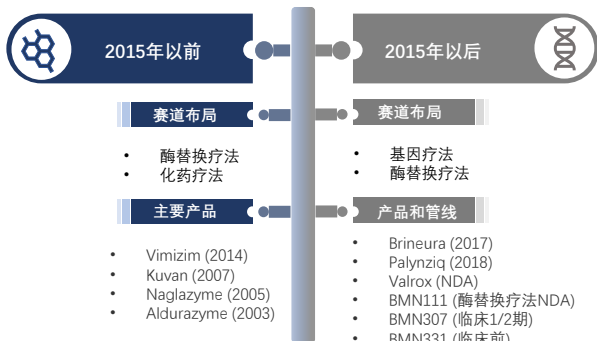
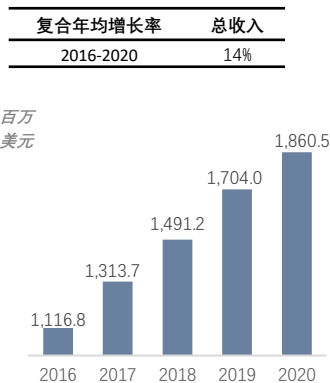


■ Biomarin简介

Biomarin Pharmaceutical Inc.于1997年成立于美国，研发生产创新生物技术药物，治疗严重的疾病和健康问题。公司已上市业务中主要是酶替换产品。临床管线中主要为以腺相关病毒为载体的基因疗法，包括BMN307、Valrox、BMN331，适应症为遗传病包括苯丙酮尿症、血友病、血管神经性水肿。

B:OMARIN

图37：Biomarin业务收入（2016年至2020年）



来源：公司官网，沙利文分析

■ 国内外重要CGT公司介绍---普瑞金、科济生物

PREGENE

■ 普瑞金简介

普瑞金是以肿瘤精准医疗技术与产品的研发推广为主要发展目标的国内高科技企业。公司拥有基因编辑、CAR-T、NK、抗体筛选与研发等核心技术并为客户提供质粒、重组慢病毒、CAR-T以及质量研究和管理体系等CMO/CDMO服务。平台可以提供从小试研发、动物实验用、临床样品制备、中试生产至IND申报的一条龙服务，全方位加速CAR-T领域的研发、申报、上市进度。

>1.4亿
融资情况



公开信息显示普瑞金于2020年通过B轮融资超1.4亿人民币，公司已于2020年着手准备赴港交所上市

CAR T疗法
临床研究



普瑞金公司的临床研发集中在CAR-T细胞疗法，适应症包括多发性骨髓瘤、急性淋巴瘤等

服务范围
公司业务

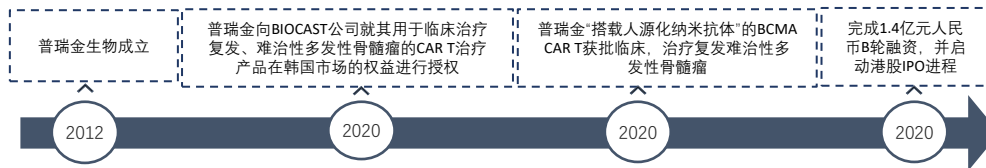


普瑞金公司业务分成临床研发和服务，临床研发专注于CAR-T细胞疗法，服务涵盖CMO/CDMO一条龙服务

CMO/CDMO
服务业务



普瑞金公司服务业务为CMO/CDMO一条龙服务，技术支持包括CAR-T开发、纳米药物开发、多功能研发平台



■ 科济简介

科济生物是一家同时在中国及美国开展业务的生物制药公司，专注于针对血液瘤和实体瘤的创新CAR-T细胞疗法。公司主要能力涵盖靶点发现、先导抗体开发、临床研究和商业化规模生产。对于CAR-T细胞疗法，已经在中国、美国、加拿大获得一共7个IND批件，是目前中国CAR-T公司中临床试验最多的公司之一。



图39：科济融资情况

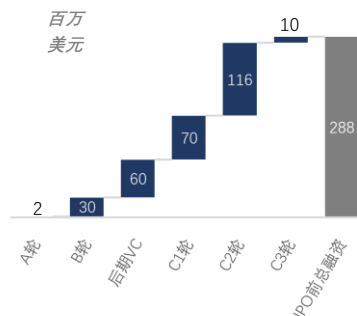


图38：科济主要临床管线

药物	靶点	适应症	一期	二期	三期
CT053	BCMA	MM	■	■	■
CT041	CLDN18.2	SC/GC	■	■	■
CT011	GPC3	HCC	■	■	■
CT032	CD19	NHL	■	■	■
AB011	CLDN18.2	SC/GC	■	■	■

MM=多发性骨髓瘤；SC=胃癌；GC=胰腺癌；HCC=肝细胞癌；NHL=非霍奇金氏淋巴瘤；AB011为人源化单抗

来源：公司官网， Pitch Book， 沙利文分析

方法论

- ◆ 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，从产业链各个环节着手，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。
- ◆ 沙利文密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ◆ 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。

法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理



• 电话:+86 5407 5780 x 8608



• 手机:+86 159 2139 6033



• 邮箱:fred.mao@frostchina.com

沙利文公众号 —— 了解最新行业资讯和
市场洞见



沙利文咨询为生物医药公司提供一站式咨询服务



- ✓ 媒体宣传
- ✓ 新闻媒体服务&行研报告服务



- ✓ 早期估值
- ✓ 标的业务尽调
- ✓ 销售预测及估值模型搭建



- ✓ IPO阶段
- ✓ 行业顾问&技术顾问服务



- ✓ 上市后服务
- ✓ 新产品市场准入&新产品定价咨询
- ✓ ESG报告&年报数据更新