

从 CAR-T 出发看免疫细胞疗法 面临的挑战及应对策略

丁香园 Insight 数据库

11 月, 2023

关于 Insight 数据库

Insight 数据库 (db.dxy.cn) 是丁香园在药学领域建立的数据情报平台, 专注于医药行业 17 年, 为药企、投资公司、CRO 等国内外 3000 多家企业提供全球新药、临床试验结果、品种筛选、企业分析等整合分析解决方案以及申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据。

Insight 数据库为企业提供**数据准确、功能好用、专业交付**的数据情报产品, 助力企业决策更精准, 工作更高效。

关于 Insight 自研报告

Insight 自研报告是由 Insight 医药分析师整合分析输出的报告, 数据来源以 Insight 数据库中的数据为主。目前分为全球新药月报、行业研究专题报告等类型, 可通过关注【Insight 数据库】公众号及时获取相关内容。



Insight 数据库「全球新药」
**已上线 细胞类型、细胞来源、基因修饰、
基因递送、基因编辑等维度细化信息**
扫码添加 Insight 客服小助手企微
免费申请全库试用

概览摘要

免疫细胞疗法已发展成肿瘤治疗最有效策略之一，全球免疫细胞疗法进展迅速，研发热度高，细分类别众多，未来还有广阔的可探索空间，来解决更多未被满足的临床需求；故本报告旨在从当前发展最为成熟且已取得突破性进展的 CAR-T 视角切入，梳理免疫细胞疗法当前以及未来可能会存在的挑战与局限，并归纳总结相应解决策略。**Insight 数据库专注于全球新药及系列模块数据的收集与结构化，为新药研发助力，提供更高效的行业洞察与分析视角**

■ 武装增强和双/多靶策略提升有效率

免疫细胞治疗后复发仍然是临床治疗难点，武装增强策略能提升持久性和增殖能力，阻止细胞耗竭，提升杀伤力；双/多靶策略可通过提高抗原覆盖率，克服抗原逃逸与抗原异质性，提升有效率并降低复发率

■ 其他免疫细胞更好狙击实体瘤，突破实体瘤限制

TIL 主要来源肿瘤组织，较 CAR-T 具有多靶点、肿瘤趋向和浸润能力强、副作用小等优势；TCR-T 识别抗原主要依赖 MHC 递呈，使其可靶向抗原范围更广，不局限表面抗原，同时也能更好的浸润实体瘤；巨噬细胞不仅容易浸润肿瘤环境，且具有促进抗原提呈和增强 T 细胞杀伤活性作用，为实体瘤开辟了新的可能性

■ 开关可条调节和逻辑门控，改善安全性

可通过多种开关设计策略，使免疫细胞在“开关”之间灵活切换，能够精准控制活性；逻辑门控通过对正常细胞和肿瘤细胞抗原的区分，控制免疫细胞仅杀伤肿瘤细胞而不伤害正常细胞，起到精准杀瘤效果，限制脱靶毒性

■ 通用型免疫细胞解决可及性问题

同种异体 CAR-T 能够预先批量规模化生产，缩短治疗周期，降低生产成本，有望解决自体 CAR-T 临床可及性困难，免疫排斥为其重点关注问题；基因编辑技术和其他细胞类型或可解决免疫排斥

缩略词

Acronym

MM: 多发性骨髓瘤

B-ALL: B细胞急性淋巴细胞白血病

B-NHL: B细胞非霍奇金淋巴瘤

AML: 急性髓系白血病

NHL: 非霍奇金淋巴瘤

ALL: 急性淋巴细胞白血病

DLBCL: 弥漫性大B细胞淋巴瘤

LBCL: 大B细胞淋巴瘤

T-ALL: T细胞急性淋巴细胞白血病

CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

MCL: 套细胞淋巴瘤

PC: 胰腺癌

GC: 胃癌

OC: 卵巢癌

HCC: 肝细胞癌

BC: 乳腺癌

LC: 肺癌

CRC: 结直肠癌

GBM: 胶质母细胞瘤

NB: 神经母细胞瘤

PCa: 前列腺癌

TNBC: 三阴性乳腺癌

MHC: 主要组织相容性复合物

HLA: 人类白细胞抗原

TAA: 肿瘤相关抗原

TSA: 肿瘤特异性抗原

CR: 完全缓解

OS: 总生存期

LFS: 无白血病生存

MRD: 微小残留病 (缓解率)

DCR: 疾病控制率

DOR: 缓解持续时间

mPFS: 中位无进展生存期

CRS: 细胞因子释放综合征

ICANS: 免疫效应细胞相关神经毒性综合征

GvHD: 移植物抗宿主病

HvGR: 宿主抗移植物反应

NCI: 美国国家癌症研究所

CONTENT

1. 免疫细胞疗法发展历程及法规监管政策
2. 免疫细胞疗法竞争格局分析
3. 免疫细胞疗法热门赛道研发趋势与挑战
4. 总结与展望

01

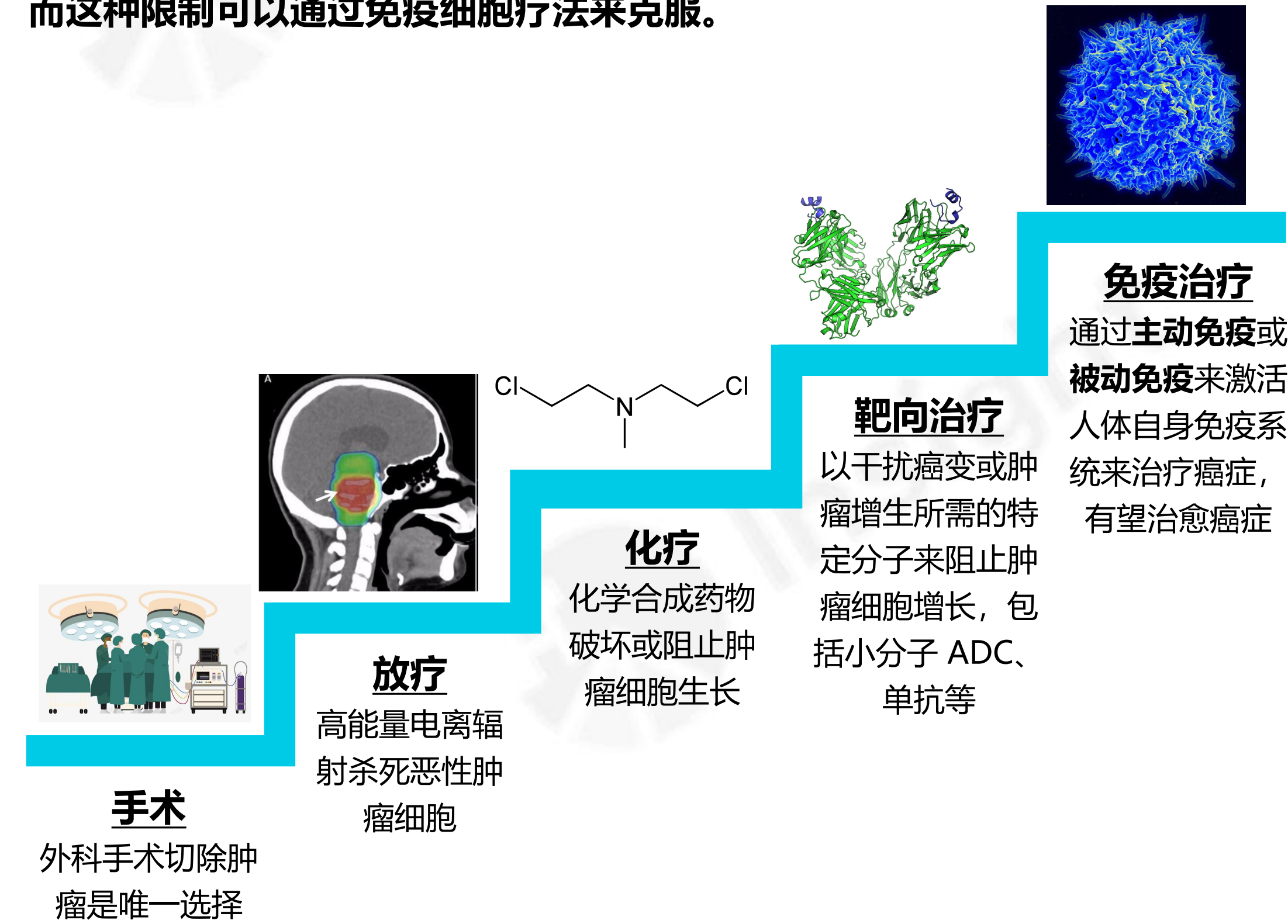
免疫细胞疗法发展历程及法规监管政策

免疫细胞疗法已发展成肿瘤治疗最有效策略之一

肿瘤治疗手段不断从外源技术/药物向人体自身免疫系统治疗进化

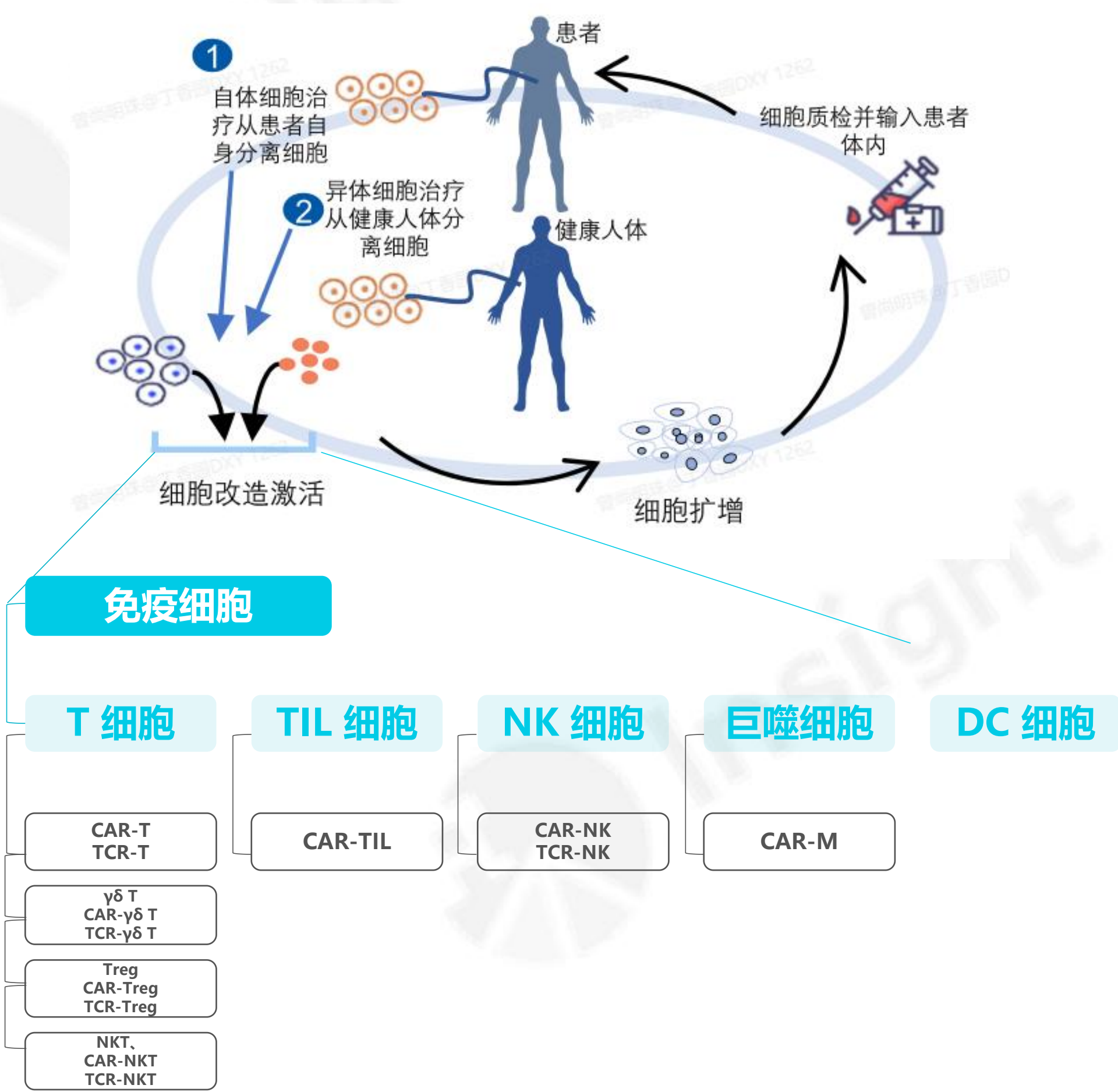
肿瘤免疫疗法通过激活免疫系统来治疗癌症，是继手术治疗、放疗、化疗和靶向治疗之后的肿瘤治疗领域的新突破。肿瘤免疫疗法可分为主动免疫、被动免疫和联合免疫。

- **主动免疫**直接诱导自体免疫系统，使其能够识别肿瘤抗原，进而攻击癌细胞，主要指**免疫细胞疗法**；
- **被动免疫**则是借助外源物质发挥抗肿瘤作用，主要包括单克隆抗体、淋巴细胞和细胞因子等；
- 由于大部分患者缺乏肿瘤特异性效应T细胞，被动免疫治疗存在一定限制性，然而这种限制可以通过免疫细胞疗法来克服。

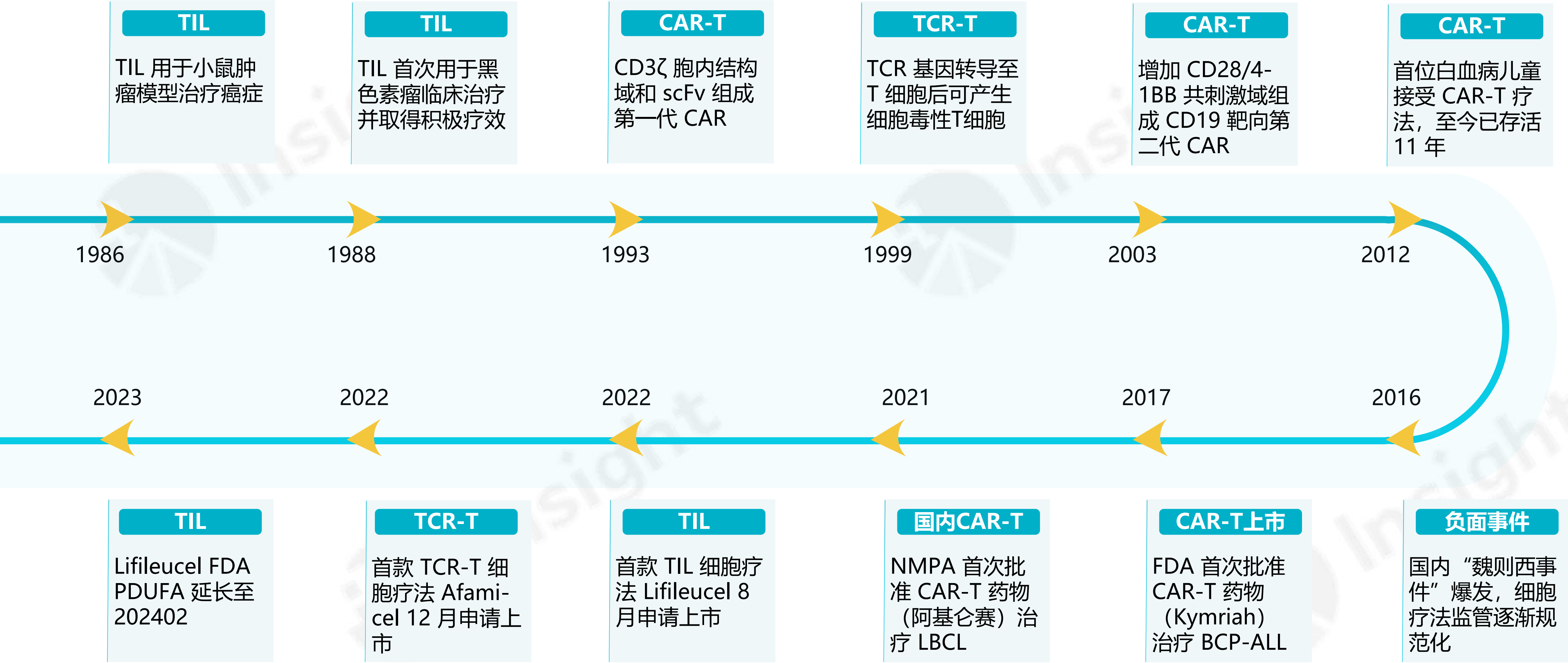


免疫细胞疗法：指在体外扩增、活化自体或异体免疫细胞如淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK 细胞）、肿瘤浸润淋巴细胞（TIL 细胞）、基因工程改造免疫细胞（CAR-T 细胞、TCR-T 细胞、CAR-NK 细胞和 CAR-M 细胞）等，再输入患者机体，增强免疫应答，直接或间接杀伤肿瘤细胞的过继性细胞疗法。

免疫细胞疗法过程及免疫细胞分类



免疫细胞疗法发展历程





美国 FDA 的 CBER 监管体系，主要由法律、法规、管理制度与指南三部分组成。根据美国《公共卫生服务法案》，细胞治疗产品分为低风险产品和高风险产品两大类进行分类管理。美国在细胞治疗产品监管方面，通过分级分类管理和各监管主体明确制度，完善了一套较为成熟完整的监管体系。

1984 年，美国即提出由 NIH 和 FDA 开展双监管模式对 CGT 行业进行监管。1991 年，美国首次提出了使用细胞和基因治疗应该思考和注意的方向，1998 年，FDA 正式发表了《人体细胞治疗和基因治疗指南》，自 1999 年发生杰西死亡事故后，美国进一步加强行业监管，FDA 和 NIH 先后颁布多项 CGT 行业监管法令。2007 年，FDA 发布人类细胞等供体资格的行业指南，并且在 2020 年分别发布基因治疗在血友病、罕见病、视网膜疾病领域的行业指南，2021 年，在 COVID-19 大流行阶段，FDA 更新了《公共卫生服务法案》并发布 COVID-19 突发公共卫生事件期间细胞和基因疗法行业指南，以解决公共卫生问题紧急情况。

2023 年 7 月 14 日，FDA 发布人类细胞和基因治疗产品的生产变化与可比性的行业指南草案，提供了 FDA 目前对基于生命周期方法的 CGT 产品制造变更的管理和报告的想法，以及评估制造变更对产品质量影响的可比性研究。

美国免疫细胞疗法主要政策

时间	文件名称	内容简要
1991	Points to Consider (PTC) in Human Somatic Cell and Gene Therapy	首次提出了使用细胞和基因治疗应思考和注意的方向
1998	Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	人体细胞治疗和基因治疗指南
2007	Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Guidance for Industry	确定人体细胞、组织以及细胞和组织产品供体的资格
2011	Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	细胞治疗和基因治疗产品的效能试验
2013	Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products	在研细胞与基因治疗产品临床前评估指南
2017	Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use	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
2021	Manufacturing Considerations for Licensed and Investigational Cellular and Gene Therapy Products During COVID-19 Public Health Emergency; Guidance for Industry	COVID-19 突发公共卫生事件期间许可和研究性细胞和基因治疗产品的生产考虑行业指引
2022	Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Draft Guidance for Industry	嵌合抗原受体(CAR) T 细胞产品开发的思考行业指南
2023	Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry	人类细胞和基因治疗产品的生产变化与可比性行业指南草案

中国免疫细胞疗法监管发展历程及主要政策

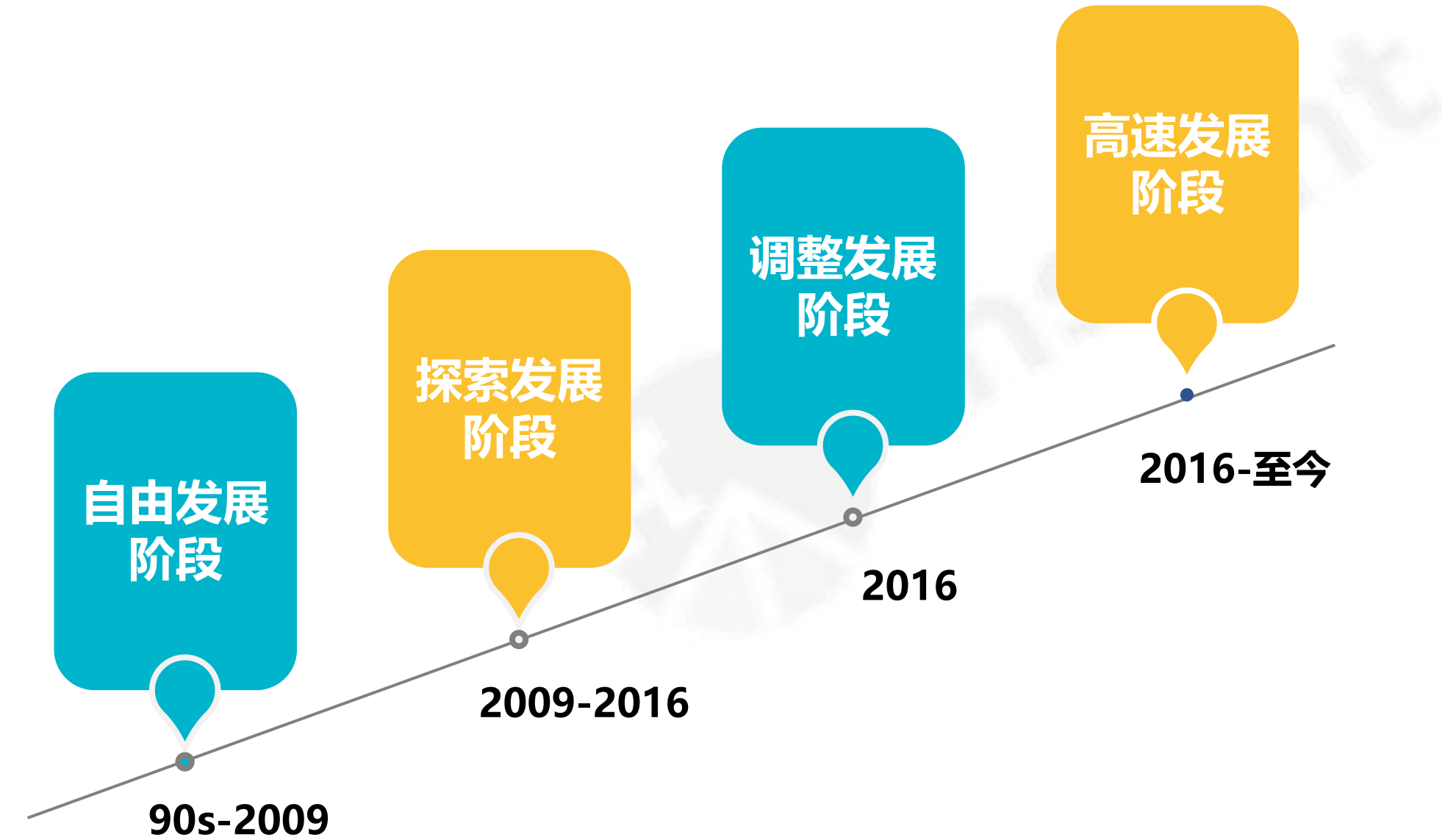


中国在细胞治疗领域的基础研究和临床试验方面开展较早，但是监管政策法规相对滞后，法规约束性不强。

2009 年，国内免疫细胞疗法技术被列为首批第三类医疗技术，随着多项鼓励创新药发展的政策发布，免疫细胞疗法项目骤增。

2016 年，国内「魏则西事件」爆发，原卫计委全面叫停免疫细胞疗法用于临床应用，国内免疫细胞疗法发展受限，紧接着，我国开始加强生物安全、基因技术和生物医学等领域的立法。

2017 年，《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》正式发布，国内免疫细胞疗法开始规范化健康发展。中国免疫细胞疗法发展较晚，但是发展迅速，目前免疫细胞疗法项目数仅次于美国，至今为止，NMPA 已批准上市 3 款 CAR-T 产品。



中国免疫细胞疗法主要政策

时间	文件名称	内容摘要
2009	《医疗技术临床应用管理办法》 《首批允许临床应用的第三类医疗技术目录》	自体免疫细胞（T 细胞、NK 细胞）治疗技术被列为首批第三类医疗技术
2015	《关于取消非行政许可审批事项的决定》	取消了第三类医疗技术临床应用准入审批
2015	《关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》	对第三类医疗技术临床应用准入审批取消后加强事中事后监管提出工作要求，并制定限制临床应用医疗技术目录
2016	《“十三五”国家科技创新规划》	开展基因治疗、细胞治疗、干细胞与再生医学等关键技术研究，研发一批创新医药生物制品，构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系
2017	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》	为规范和指导按照药品研发及注册的细胞治疗产品的研究与评价工作
2018	《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》	对如何开展 CAR-T 细胞产品的质量控制检测研究和非临床评价两个方面提出指导性意见
2018	《嵌合抗原受体修饰T细胞（CAR-T细胞）制剂制备质量管理规范》	加强 CAR-T 细胞治疗的质量管理，规范细胞制备过程，保证 CAR-T 细胞制剂在临床研究和应用时的质量
2020	《免疫细胞疗法产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》	为细胞治疗药品研发注册申请人及开展药物临床试验的研究者提供更具针对性的建议和指南
2021	《免疫细胞疗法产品临床试验技术指导原则（试行）》	对免疫细胞疗法产品开展临床试验时若干技术问题的建议和推荐
2022	《嵌合抗原受体 T 细胞治疗药物临床应用技术规范（2022版）》	进一步规范临床医生、临床药师、护师及药企在 CAR-T 临床应用中的分工与职责

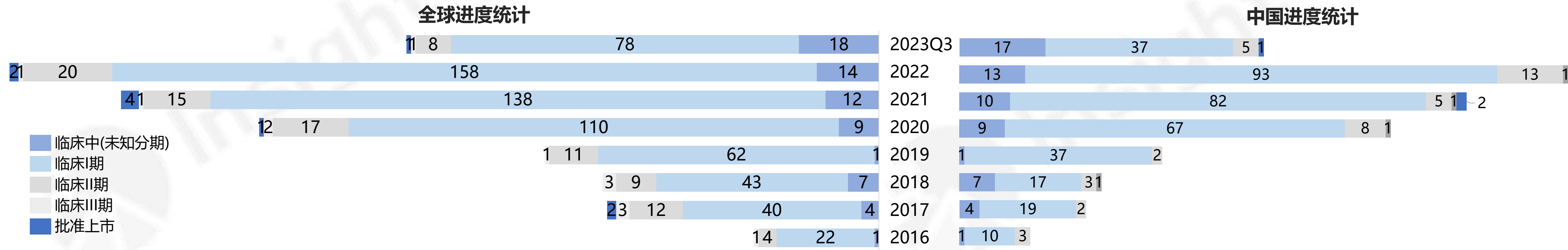
02

免疫细胞疗法竞争格局分析

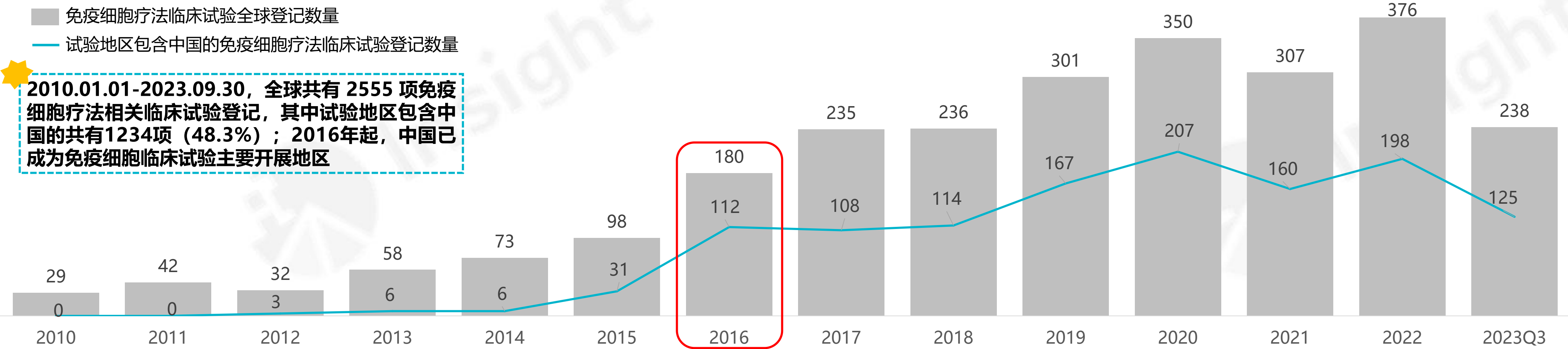
全球免疫细胞疗法进展迅速，2016年后中国成为免疫细胞 临床试验主要开展地区



2016 年至今历年免疫细胞疗法全球/中国达到各个阶段的项目数



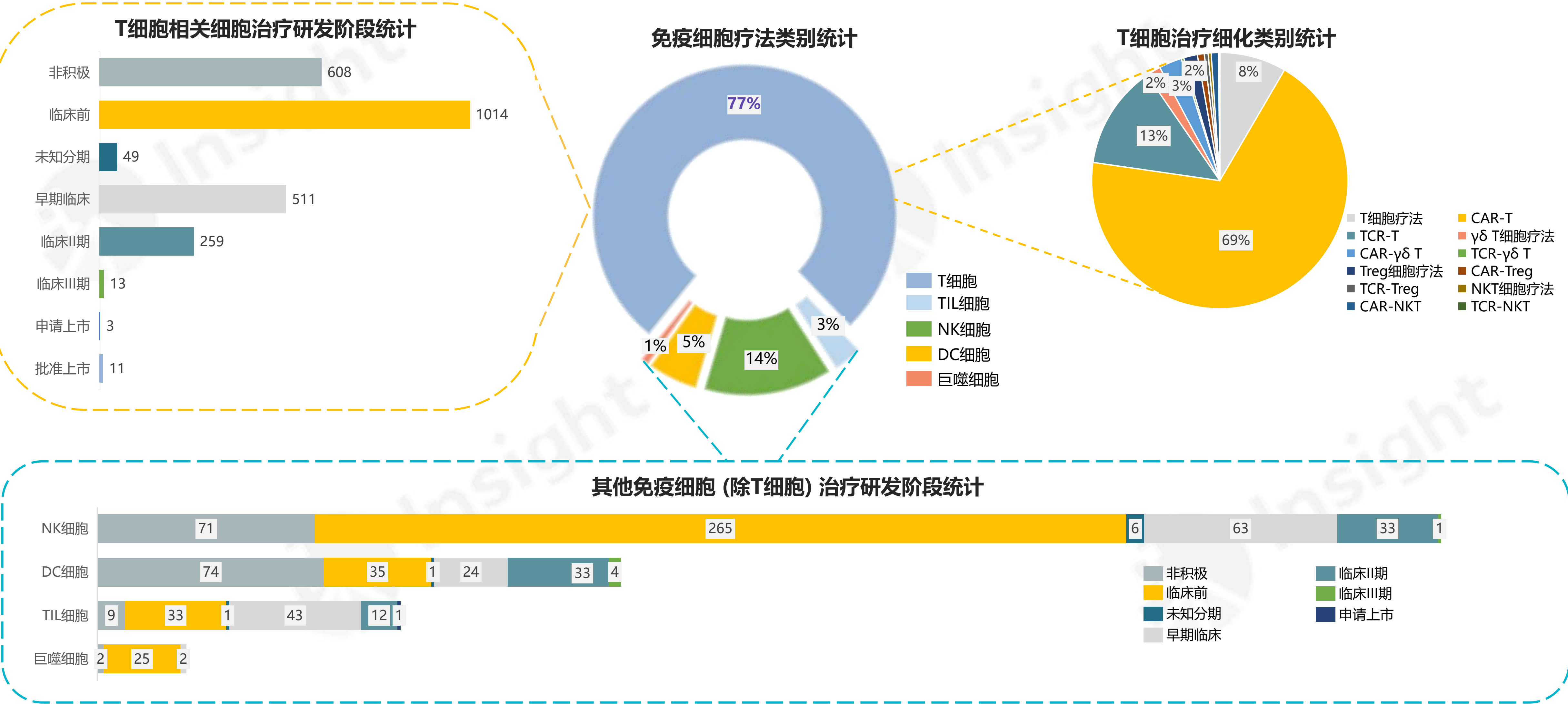
2010 年至今免疫细胞疗法临床试验登记统计



2010.01.01-2023.09.30，全球共有 2555 项免疫细胞疗法相关临床试验登记，其中试验地区包含中国的共有1234项（48.3%）；2016年起，中国已成为免疫细胞临床试验主要开展地区

注：数据来源于 Insight 数据库全球新药、全球临床模块，截止2023Q3

T细胞相关疗法热度最高，进展最快，细分类别众多，NK细胞有望成为下一个主流

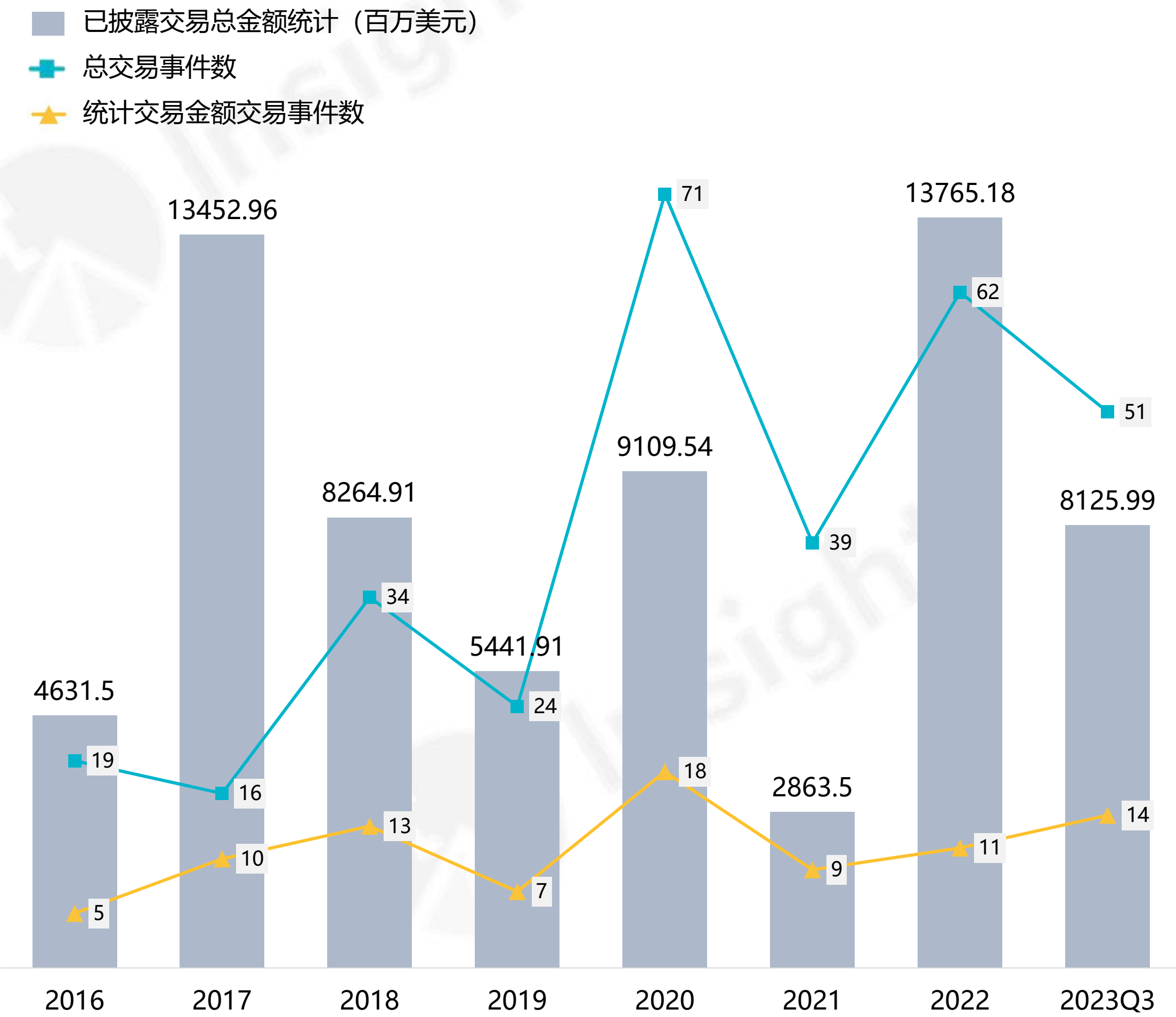


注：数据来源于 Insight 数据库全球新药模块，其中申报/获批临床、I 期临床并入早期临床阶段，I / II期并入 II期，II / III期并入 III期统计，截止2023.10.08

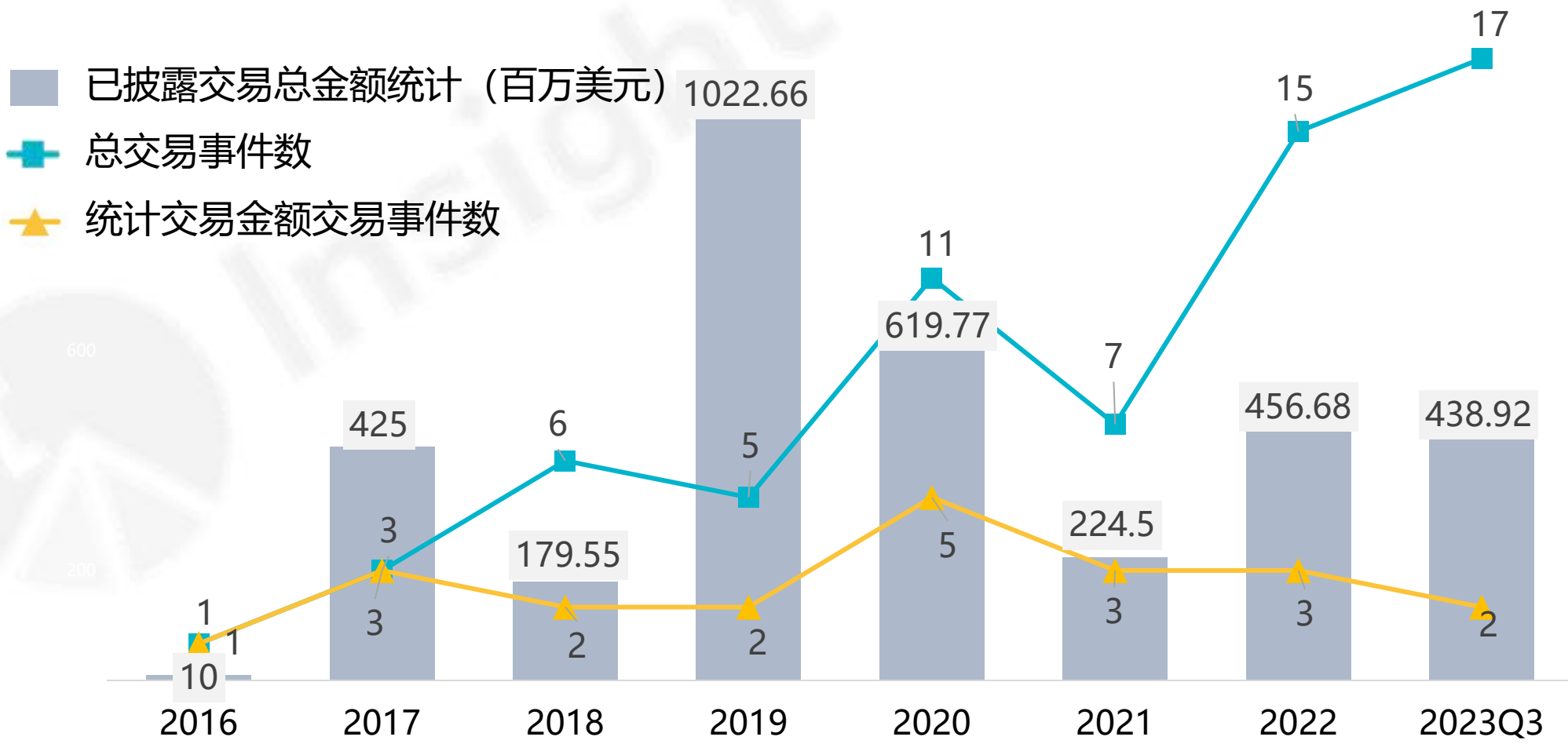
近年免疫细胞疗法医药交易事件数全球呈波动状态，中国企业呈上升趋势，境内交易行为逐渐增多



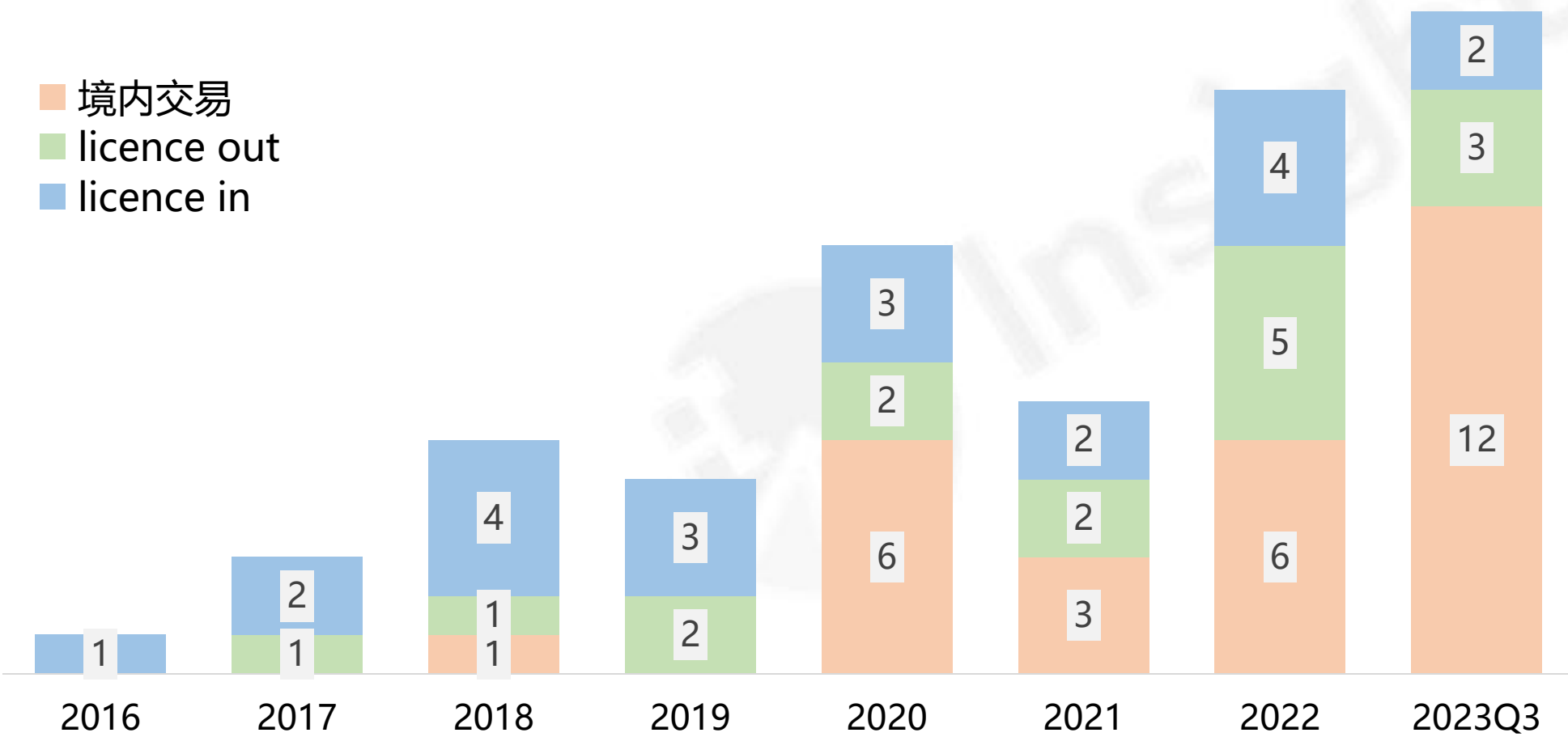
2016 年至今全球免疫细胞疗法医药交易数量及金额



2016 年至今中国企业免疫细胞疗法医药交易数量及金额



2016 年至今中国企业免疫细胞疗法医药交易事件行为一览



注：数据来源于 Insight 数据库医药交易模块，截止2023Q3

近 2 年全球免疫细胞疗法大金额交易事件频发，CAR-T 是最受青睐的交易技术类别

全球免疫细胞疗法交易金额TOP10交易事件

转让方	受让方	交易类型	交易时间	技术类别	关联新药项目	交易总金额 (百万美元)	首付款金额 (百万美元)
Kite Pharma	吉利德制药	转让/收购	2017-08-28	CAR-T	阿基仑赛	11900	-
Poseida Therapeutics	罗氏制药	期权	2022-08-03	CAR-T	P-BCMA-ALLO1, P-CD19CD20-ALLO1	6220	110
Arcellx	Kite Pharma	合作, 投资	2022-12-09	CAR-T	CAR-T ddBCMA	4225	225
Sangamo Therapeutics	Kite Pharma	合作, 授权/许可	2018-02-22	CAR-T	KITE-037	3160	150
Fate Therapeutics	Janssen Biotech	合作, 期权, 投资	2020-04-02	CAR-NK, CAR-T	FT555, KLK2靶向iPSC来源CAR-T(Fate)	3100	50
Collectis	辉瑞制药	合作, 期权, 投资	2014-06-18	CAR-T	-	2855	80
Collectis	Allogene Therapeutics	合作	2018-04-03	CAR-T	ALLO-501A, ALLO 316, ALLO 715, ALLO-605	2800	-
Quell Therapeutics	阿斯利康制药	合作, 授权/许可, 期权	2023-06-09	CAR-Treg	Type 1 Diabetes(Quell), Inflammatory Bowel Disease(Quell)	2085	85
Adaptive Biotechnologies	基因泰克	合作	2019-01-07	TCR-T	-	2000	300
Immatics	Moderna Therapeutics	合作	2023-09-11	TCR-T	-	1900	120

注：数据来源于 Insight 数据库医药交易模块，截止2023Q3

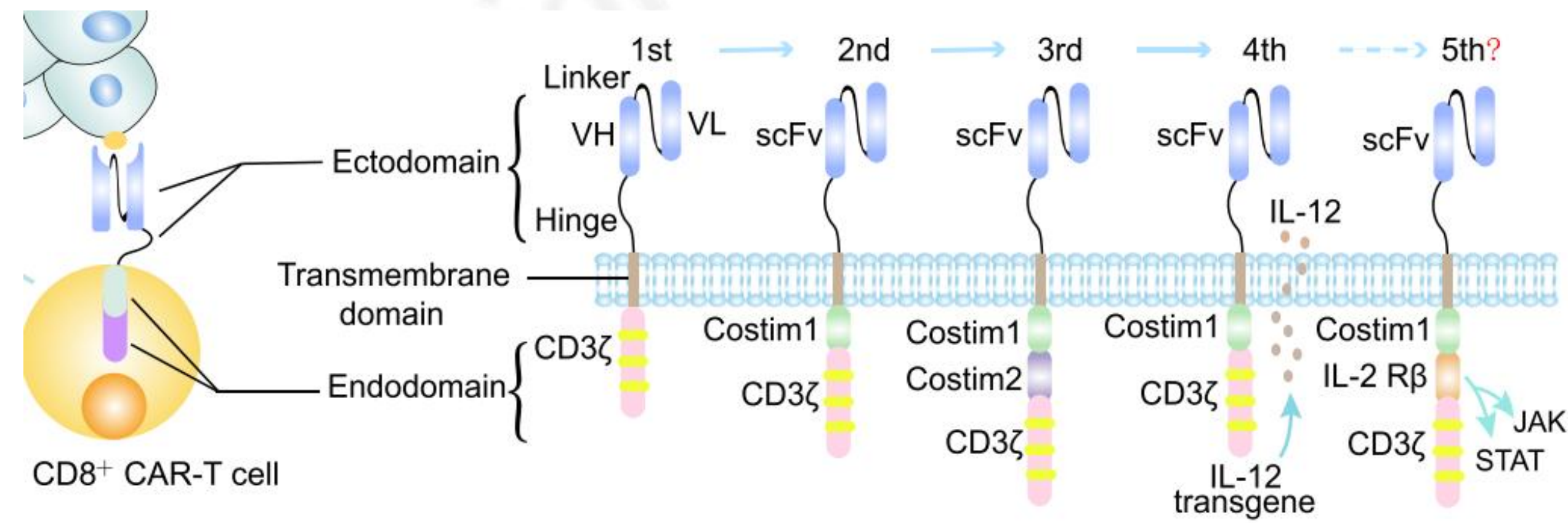
03

免疫细胞疗法热门赛道研发趋势与挑战

国内 CAR-T 发展迅猛，有望赶超国际先进水平

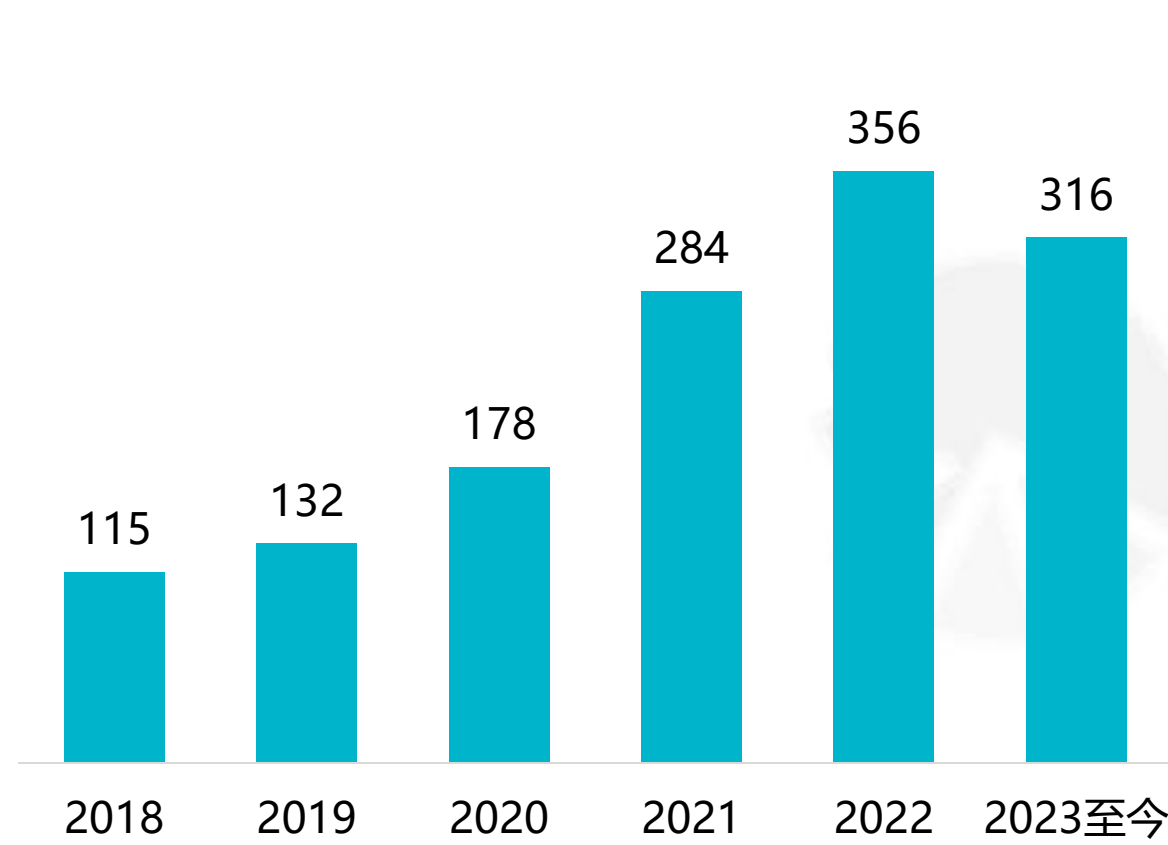
- CAR-T 疗法技术不断迭代，已发展至5代；近几年全球CAR-T 研发热度不减，全球 CAR-T 管线历年新增数量呈逐年递增趋势
- 全球 CAR-T 活跃管线数量：1270 中国药企活跃管线数量：622 国外药企活跃管线数量：663；国内 CAR-T IND 申报/获批呈逐年递增的趋势，有望赶超国际先进水平

CAR-T疗法技术变迁

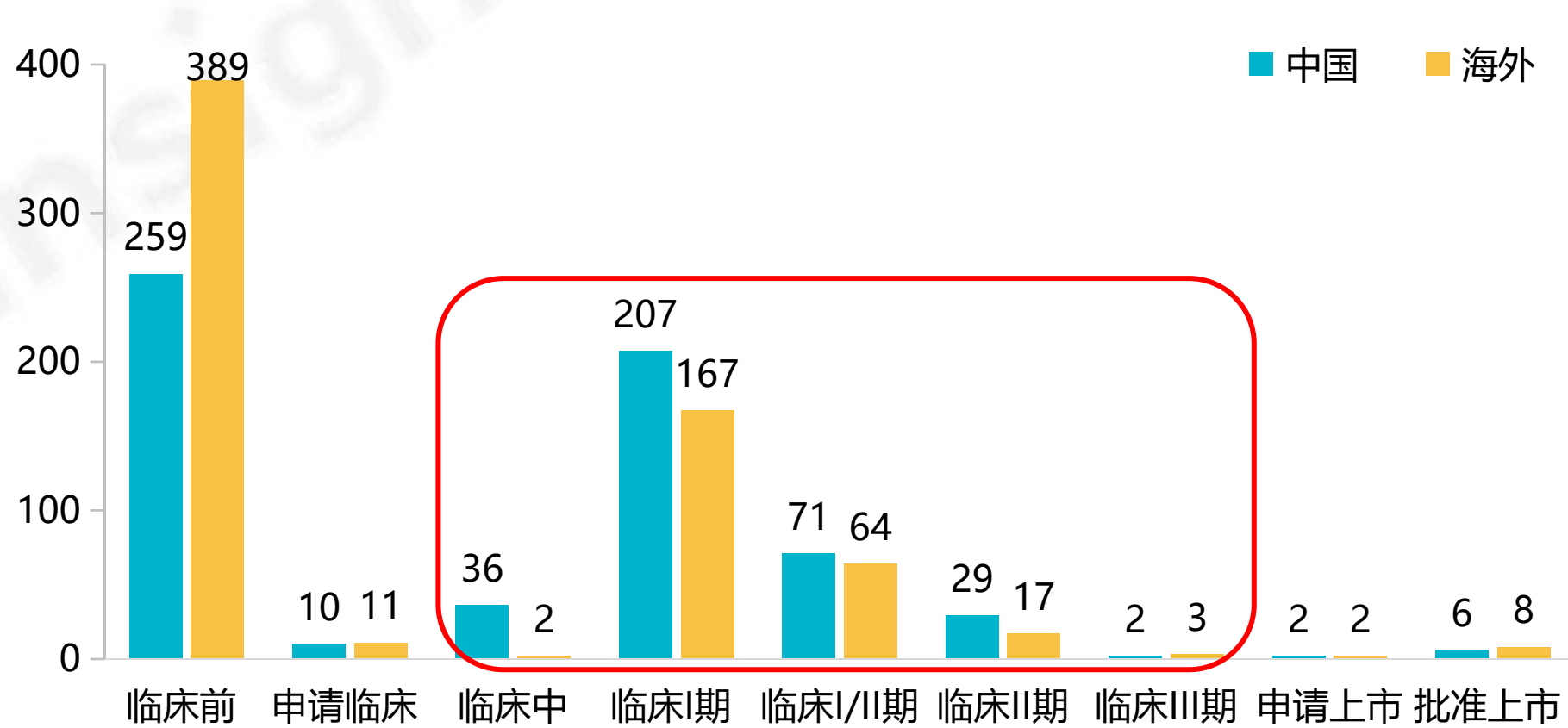


迭代	修饰因子	特点
1 代	CD3-ζ	仅含 CD3-ζ 信号分子，无法有效激活 T 细胞持续增值，临床疗效甚微
2 代	CD3-ζ+CD28/4-1BB	增加了 1 个共刺激区 CD28 或 4-1BB，增强 T 细胞增殖能力及杀伤力，临床疗效较好
3 代	CD3ζ+ (CD28-4-1BB) / (ICOS-4-1BB)	引入 2 个不同的共刺激结构域 (CD28-4-1BB / ICOS-4-1BB)，较 2 代未获明显疗效提升
4 代	CD3-ζ+CD28/4-1BB +IL-12基因	在 2 代基础上，引入细胞因子 (IL-12) 表达基因，进一步增强疗效
5 代	CD3-ζ+CD28/4-1BB +IL-2Rβ	增加细胞因子受体 (IL-2Rβ) 胞内结构域，诱导 JAK-STAT 通路激活，增强抗肿瘤效果

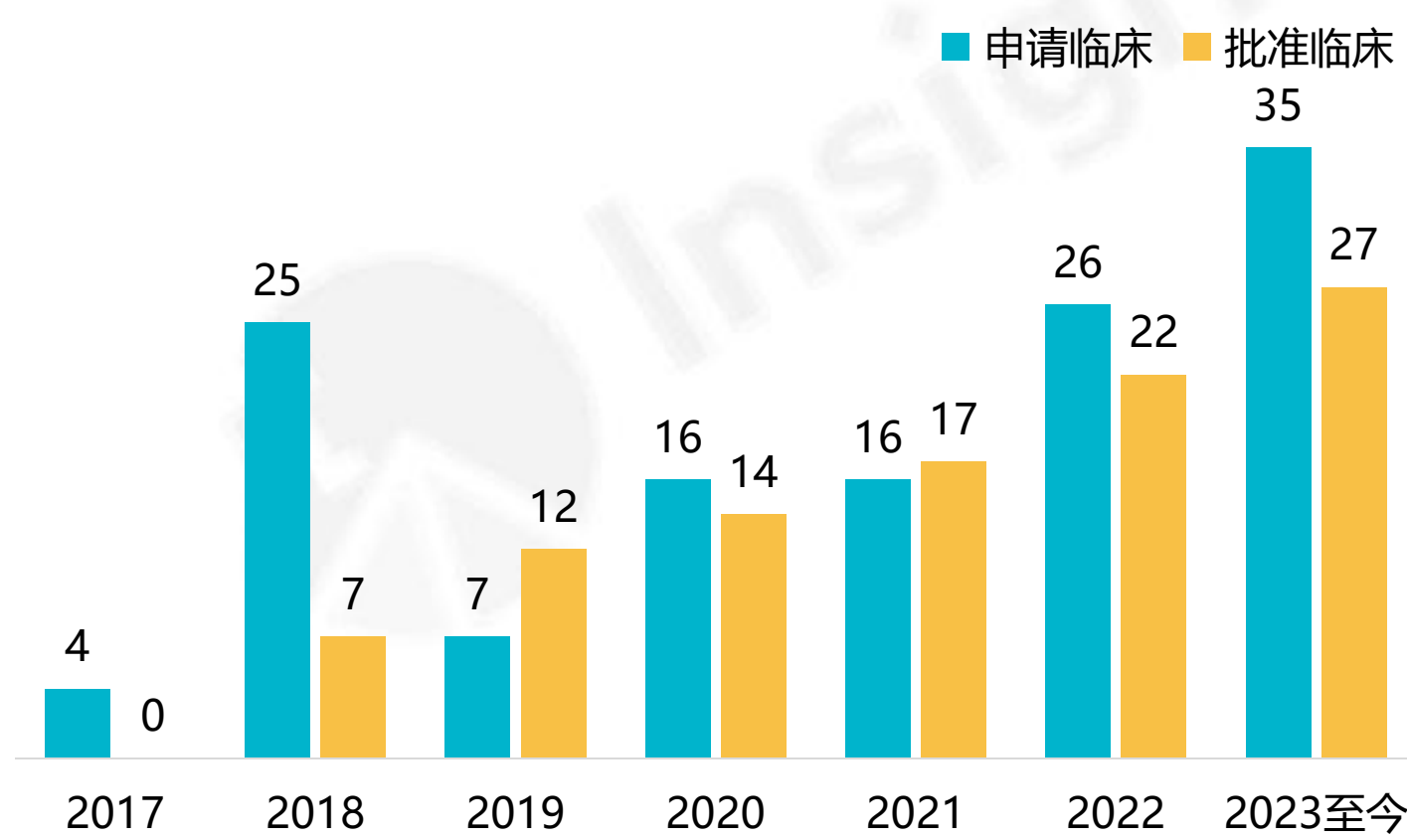
全球 CAR-T 管线历年新增数量



国内外 CAR-T 管线研发阶段分布情况



2017 年至今国内 CAR-T IND 申报/获批数量

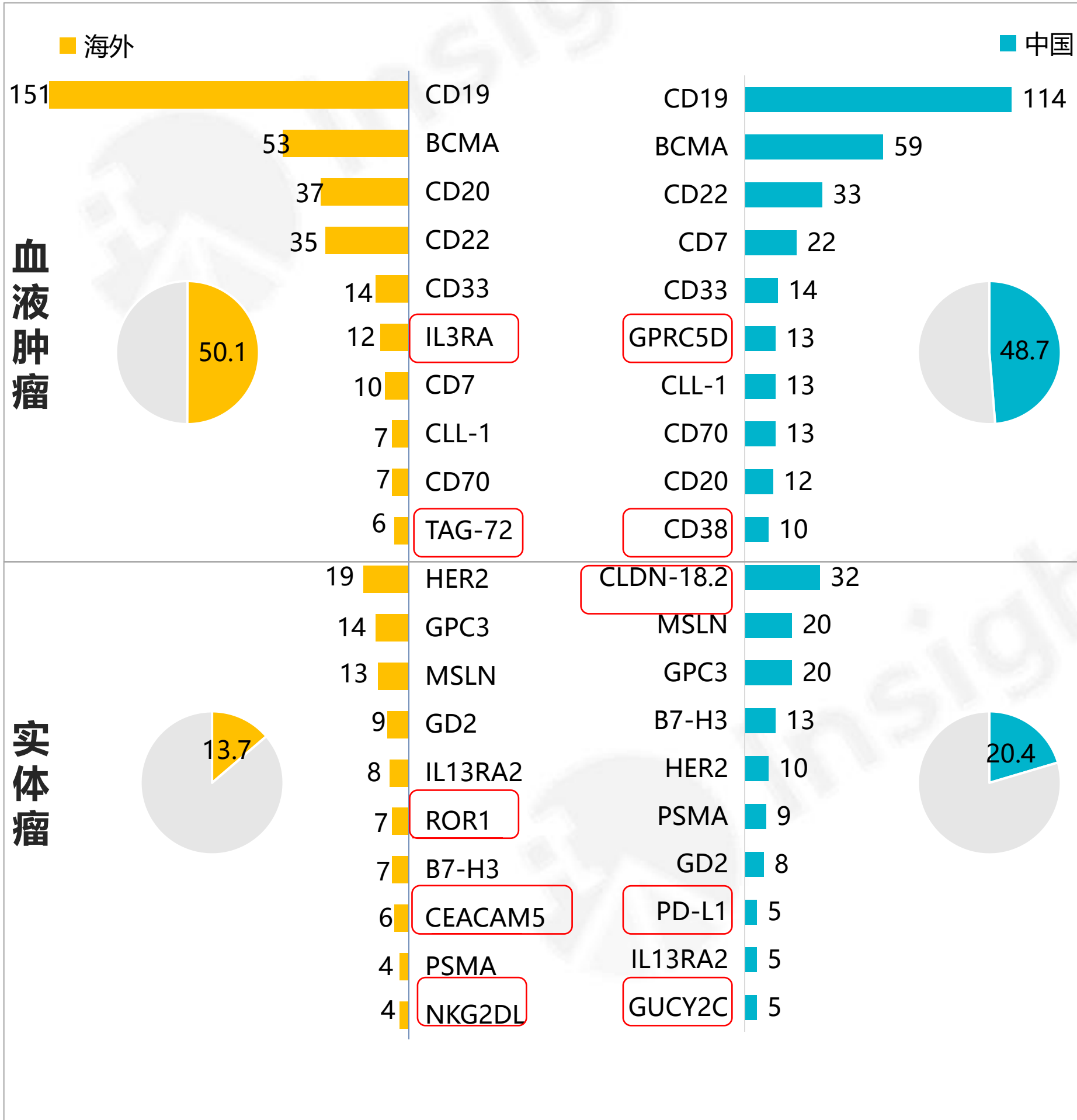


注：数据来源于 Insight 数据库，截止 2023.10.10，仅统计积极项目，中外合作开发项目重复统计

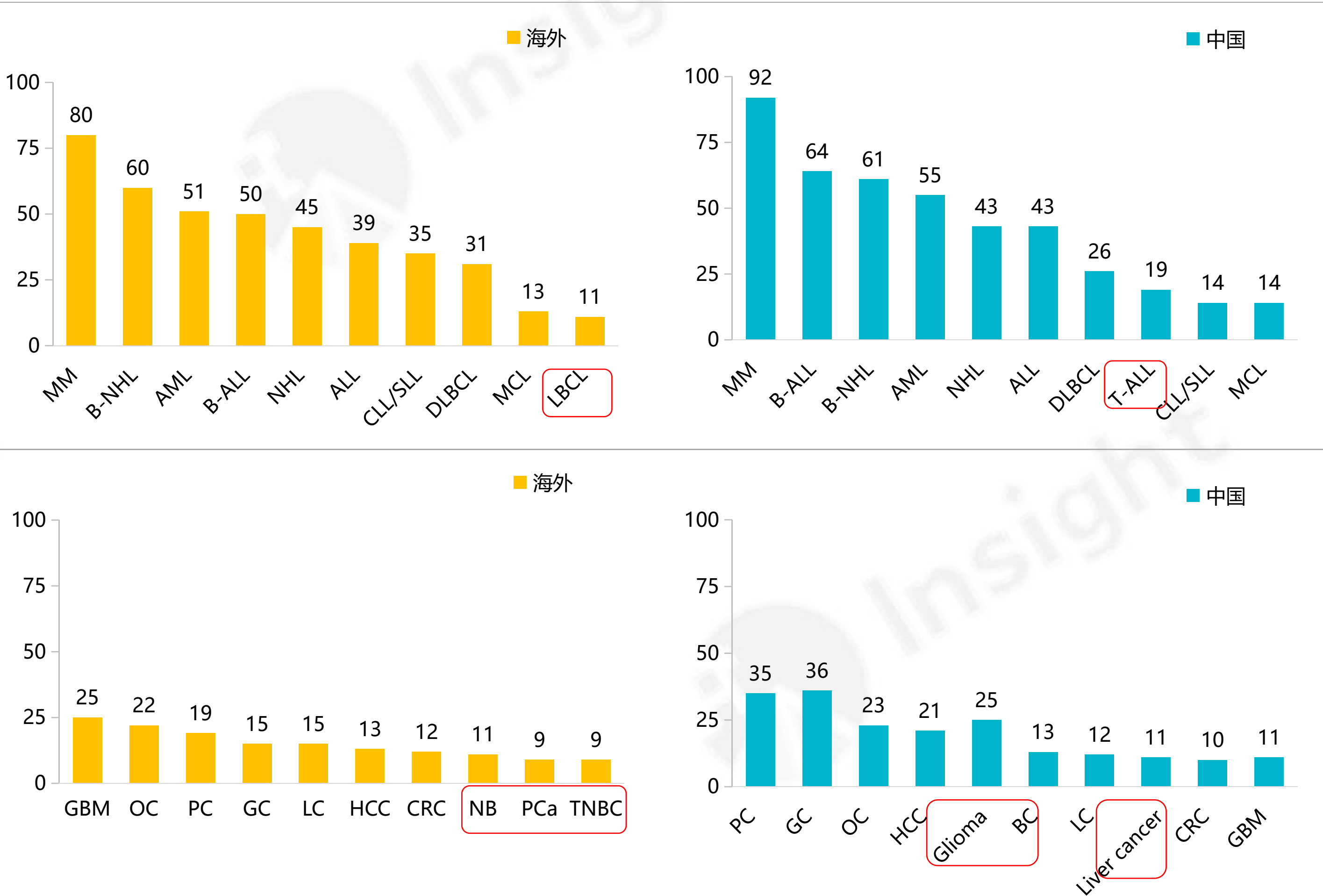
国内外 CAR-T 靶点适应症同质化严重，竞争激烈

- 国内外 CAR-T 管线血液肿瘤靶点重合程度大，集中度高，Top 10 靶点均占据近 50%；实体瘤靶点相对较为分散，国内靶点集中度相对更高，Top 10 靶点占 20%
- 国内外 CAR-T 管线血液肿瘤 Top 10 适应症几乎全部重合，实体瘤适应症具有一定差异；整体来看，国内较国外适应症集中度更高一些

国内外 CAR-T 管线 靶点分布情况



国内外 CAR-T 管线 适应症分布情况



注：数据来源于 Insight 数据库，截止 2023.10.10，仅统计积极项目，中外合作开发项目重复统计，红框代表差异部分

全球已有 9 款 CAR-T 产品获批上市

- 全球共 9 款 CAR-T 上市产品，均属于二代 CAR-T，获批适应症均为血液肿瘤，靶点集中在B细胞肿瘤最常见的靶点 CD19 和多发性骨髓瘤特异性靶点 BCMA
- 中国自主研发的已上市 CAR-T 共 3 款，首款国产 CAR-T 瑞基奥仑赛于 2021 年 9 月获批

研发机构	药品成分	商品名	靶点	共刺激域	价格	上市地区	首次获批时间	获批适应症 (最高线数)
诺华, 西比曼	Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	4-1BB+CD3	\$ 47.5万	EMA, 美国, 日本	2017/8/30	DLBCL (3线) FL (3线) B-ALL BCP-ALL
吉利德, 第一三共, 复星凯特	阿基仑赛	Yescarta	CD19	CD28+CD3	\$37.30万	中国, EMA, 美国, 日本, 以色列, 瑞士, 英国	2017/10/18	DLBCL (2线) FL (3线) PMBL (3线) LBCL (2线) B-NHL (2线)
吉利德, 复星凯特	Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	CD19	CD28+CD3	\$37.30万	美国, EMA	2020/7/24	MCL (3线) BCP-ALL
百时美施贵宝, 药明巨诺	Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	CD19	4-1BB+CD3	\$47.09万	美国, 日本, EMA	2021/2/5	DLBCL (2线) FL (2线) PMBL (2线) LBCL (2线) HGBL (2线)
IDIBAPS, Immuneel Therapeutics	ARI-0001	-	CD19	4-1BB+CD3	-	西班牙	2021/2/10	ALL
蓝鸟生物, 百时美施贵宝	Idecabtagene vicleucel	Abecma	BCMA	4-1BB+CD3	\$48.15万	美国, EMA, 日本	2021/3/3	MM (4线)
药明巨诺	瑞基奥仑赛	倍诺达	CD19	4-1BB+CD3	¥ 129 万	中国	2021/9/1	LBCL (3线) FL (3线)
传奇生物, 强生	西达基奥仑赛	Carvykti	BCMA	4-1BB+CD3	\$50.43万	美国, EMA, 日本	2022/2/28	MM (4线)
信达, 驯鹿生物	伊基奥仑赛	福可苏	BCMA	4-1BB+CD3	¥ 116.6万	中国	2023/6/30	MM (3线)

注：数据来源于 Insight 数据库

CAR-T 疗法虽取得巨大成功，仍存在诸多挑战

挑战		策略
有效性	持久性不足 & 高复发	武装增强型 CAR-T 双/多靶点 CAR-T
	实体瘤靶点缺乏 & 肿瘤微环境	差异化靶点+创新策略 CAR-T 替代疗法：TIL 和 TCR-T、CAR-M
安全性	细胞因子风暴 & 非靶向肿瘤毒性	可调节开关 CAR-T 逻辑门控 CAR-T
可获得性	制备流程复杂 & 价格昂贵	异体 CAR-T / In Vivo CAR-T 替代疗法：CAR-NK

挑战一：持久性不足 & 高复发

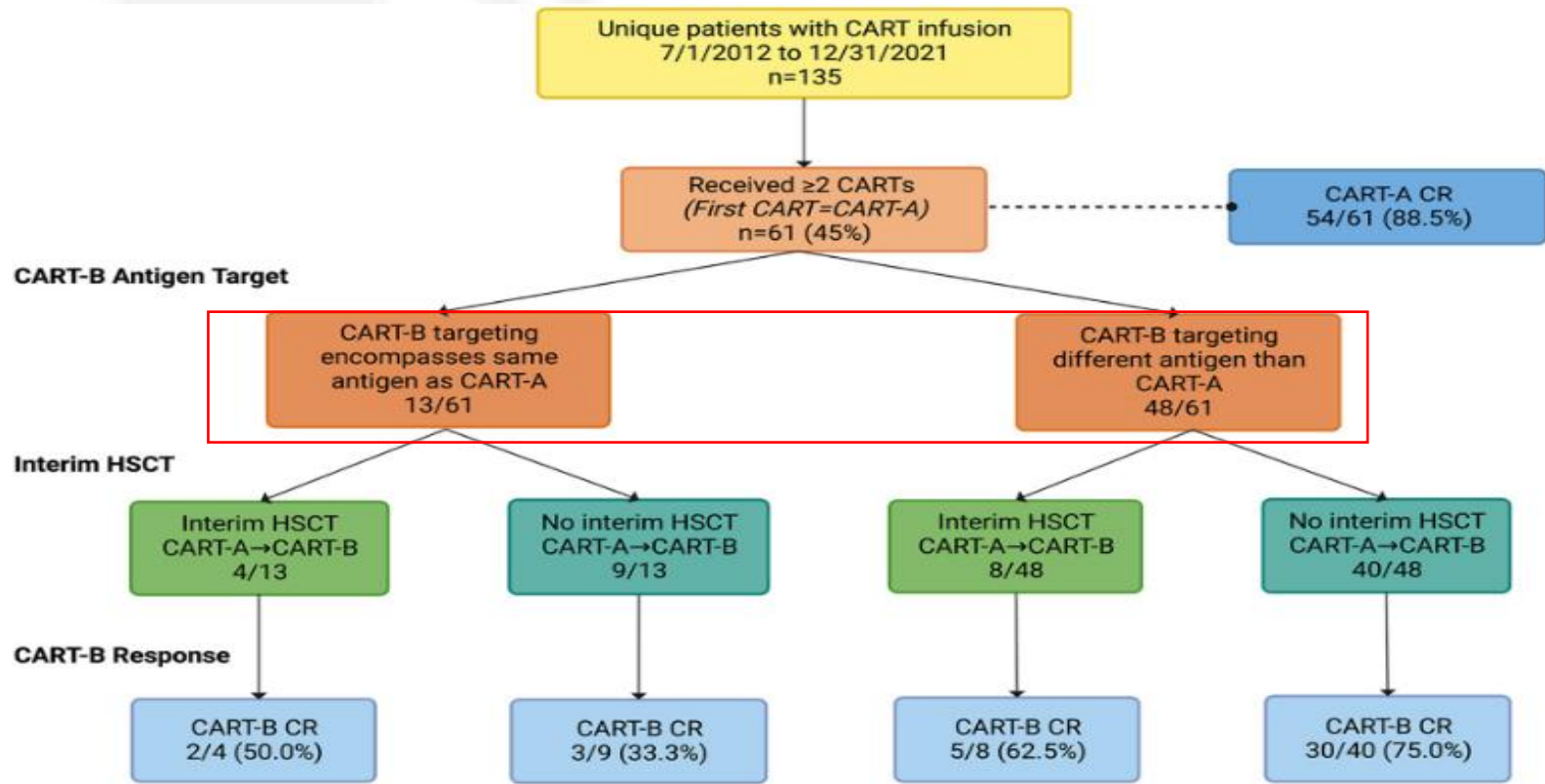
- 武装增强型 CAR-T
- 双/多靶点 CAR-T

武装增强型 CAR-T 改善细胞扩增能力和持久性

- CAR-T 治疗的抗原阳性复发，主要是由于 CAR-T 持久性和增殖能力不足导致 CAR-T 细胞耗竭，无法继续提供肿瘤杀伤作用，解决抗原阳性复发的核心关键为改善 CAR-T 持久性和增殖能力
- 基于细胞因子相关通路的增强型 CAR-T 成为 T 细胞耗竭破局关键点，增强血液肿瘤和实体瘤疗效

CAR-T治疗后复发情况

➢ 据 NCI 统计 2012-2021 年 135 名接受 CAR-T 患者，复发率为 **45%**，抗原阳性复发率为 **9.6%**，阴性复发率为 **35.5%**



CAR-T 增强策略

工程改造以表达细胞因子及其受体

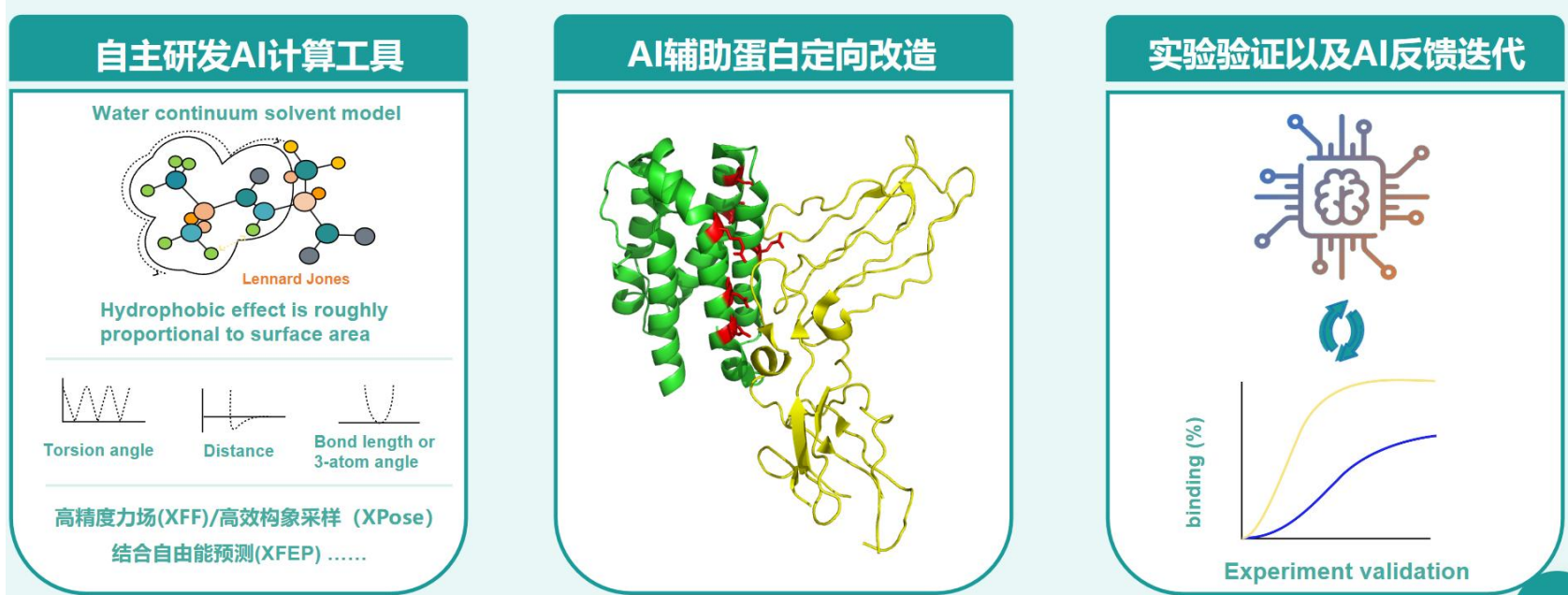
- 细胞因子可以自分泌方式增加 T 细胞的存活和扩增
- 以旁分泌方式发挥作用，调节周围环境，干扰 TME 中存在的免疫抑制细胞因子

免疫检查点阻断（不能逆转耗竭）

- 基因编辑敲除免疫检查共抑制分子 PD-1、CTLA-4、TIM3、TIGIT
- 表达分泌免疫检查点抗体
- 与免疫检查点抑制剂联合使用

莱芒生物

代谢增强细胞治疗平台



科济药业

CycloCAR平台

候选产品 ¹	技术	靶点	适应症	临床前	I期
CT048	CycloCAR [®]	Claudin18.2	胃癌、胰腺癌	IIT (中国)	
KJ-C2113	CycloCAR [®]	间皮素	实体瘤		

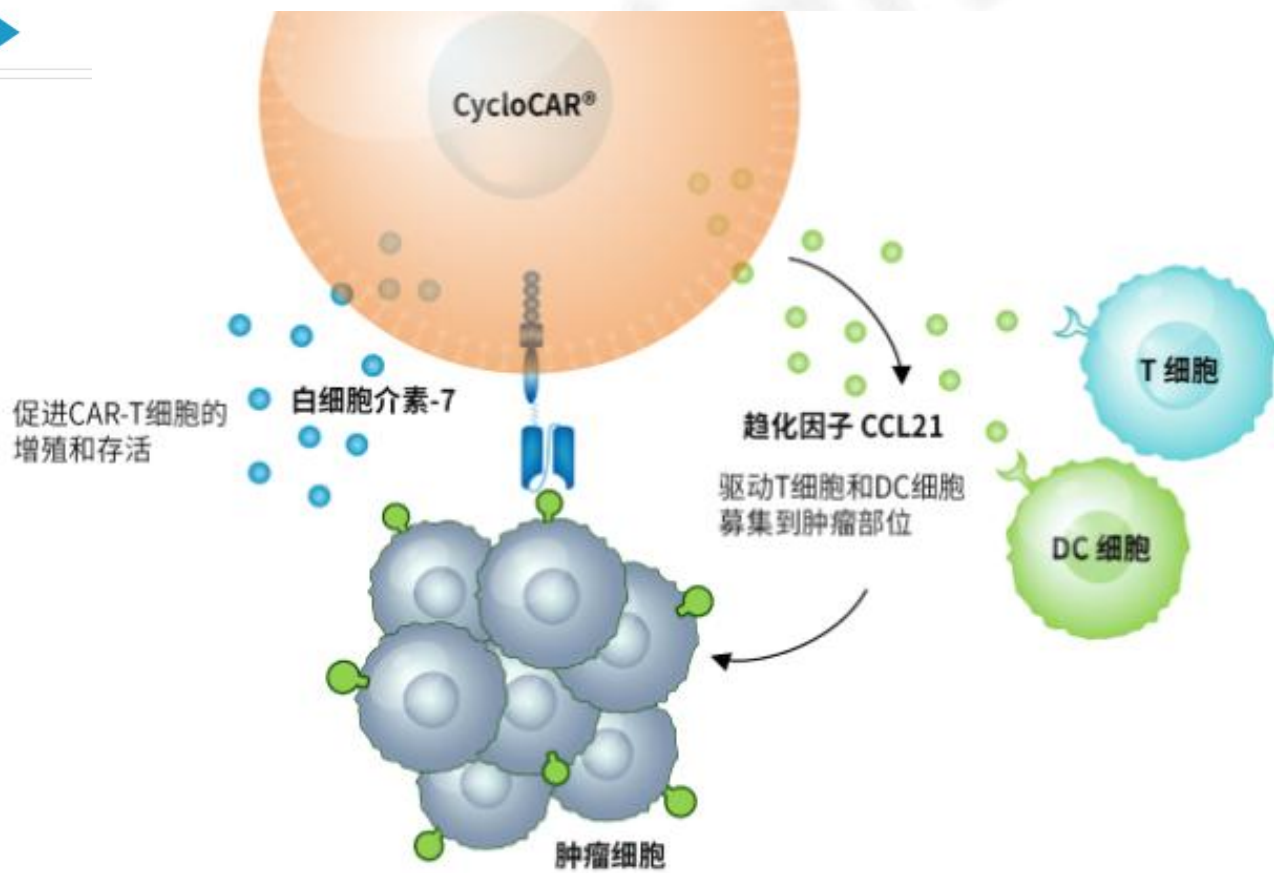
- CycloCAR[®] 平台，通过设计表达 IL-7 和 CCL21，构建靶向实体瘤 CAR-T
- IL-7 作为一种细胞因子，可增强CAR-T细胞的**增殖和存活**，CCL21作为一种趋化因子，可驱动淋巴细胞和树突状细胞**募集到肿瘤部位**
- 体内研究中，在实体瘤模型无需环磷酸胺预处理的条件下，显示出优于传统 CAR-T 细胞或 7x19 CAR-T 细胞（共表达 IL-7 和 CCL19）的治疗效果

Meta 10C 技术:

- 基于前沿人工智能创新+免疫代谢重编程设计可表达 IL-10 CAR-T
- 促进终末耗竭T细胞氧化磷酸化代谢重编程再次激活终末耗竭T细胞，实现持续的增殖

Meta10-19 CAR-T

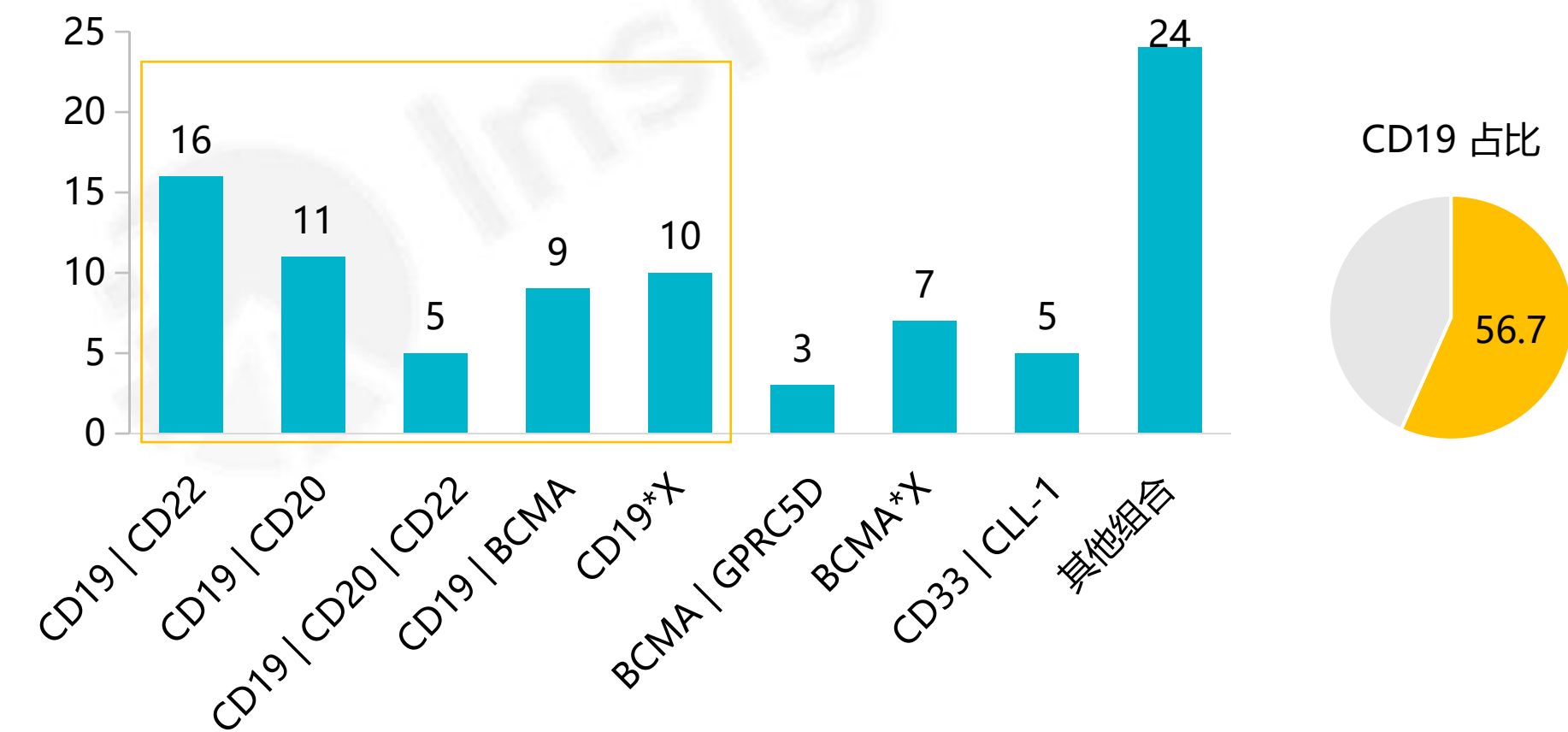
- 复发/难治性弥漫B-NHL首例受试者获得完全缓解并出院
- 给药剂量仅为**常规 CD19 CAR-T 给药剂量的 5%**
- **成本可能将控制在 10 万元以内**



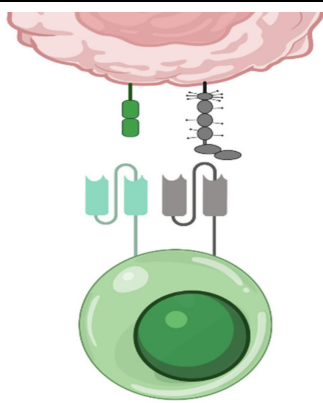
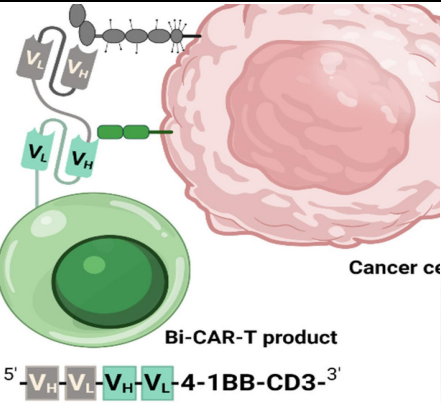
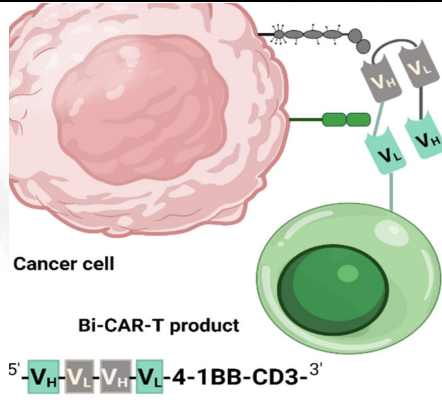
双/多靶点 CAR-T 提升有效率，降低复发率

- 双/多靶点 CAR-T 通过提高抗原覆盖率，克服抗原逃逸与抗原异质性，临床研究已证实其能够提升 CAR-T 有效率并降低复发率，长期缓解待更长时间验证
- 进入临床阶段的双/多靶点项目 90 个左右，靶点组合主要集中在常见成熟靶点，如 CD19、CD20、CD22、BCMA，CD19 占据半数以上

双/多靶点 CAR-T 临床在研项目



常见双靶 CAR 模式

类型	并联型CAR	串联CAR	串联环形CAR
结构			
优点	双重协同刺激	制造成本低	制造成本低 效力高于串联
缺点	CAR 基因载体大 转导效率低	结构优化复杂	结构优化复杂

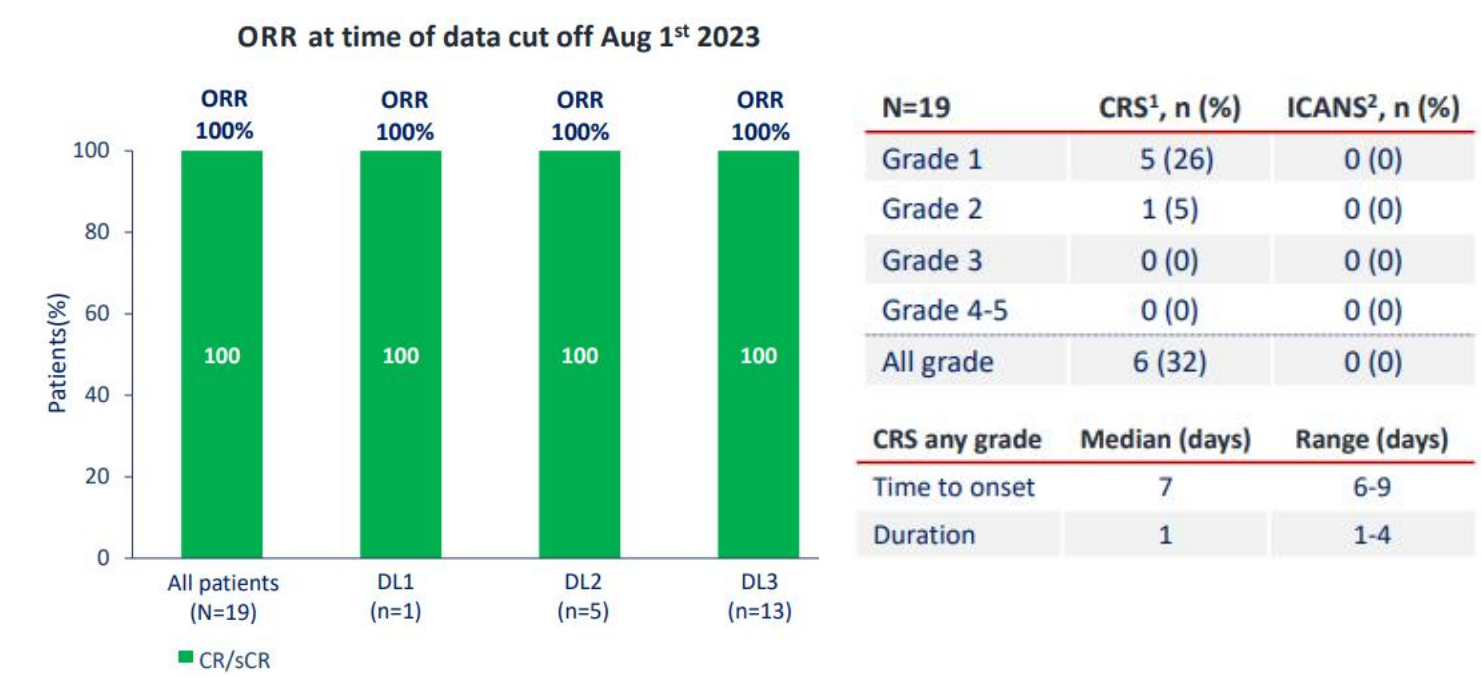
优卡迪 串联 CD19/CD22 CAR-T 急性淋巴细胞白血病 I / II 期临床结果 (2023.04 Nature)

- 串联 CD19/CD22 CAR-T 治疗组和序贯 CD19/CD22 CAR-T 治疗组的完全缓解率均超过 95%，2 年 OS 值均高于 76%，1 年 LFS 值均高于 52%，明显优于 CD19 CAR-T

分组	CD19 CAR-T (n=122)	串联 CD19/CD22 CAR-T (n=50)	序贯 CD19/CD22 CAR-T (n=20)	CD19 CAR-T vs 串联 CAR-T
CR	83.0%	98.0%	95.2%	P=0.006
CR (高危)	82.4%	100.0%	-	P=0.017
OS (2-year)	59.2%	76.3%	77.6%	P=0.0067
LFS (1-year)	61.7%	71.1%	71.1%	-

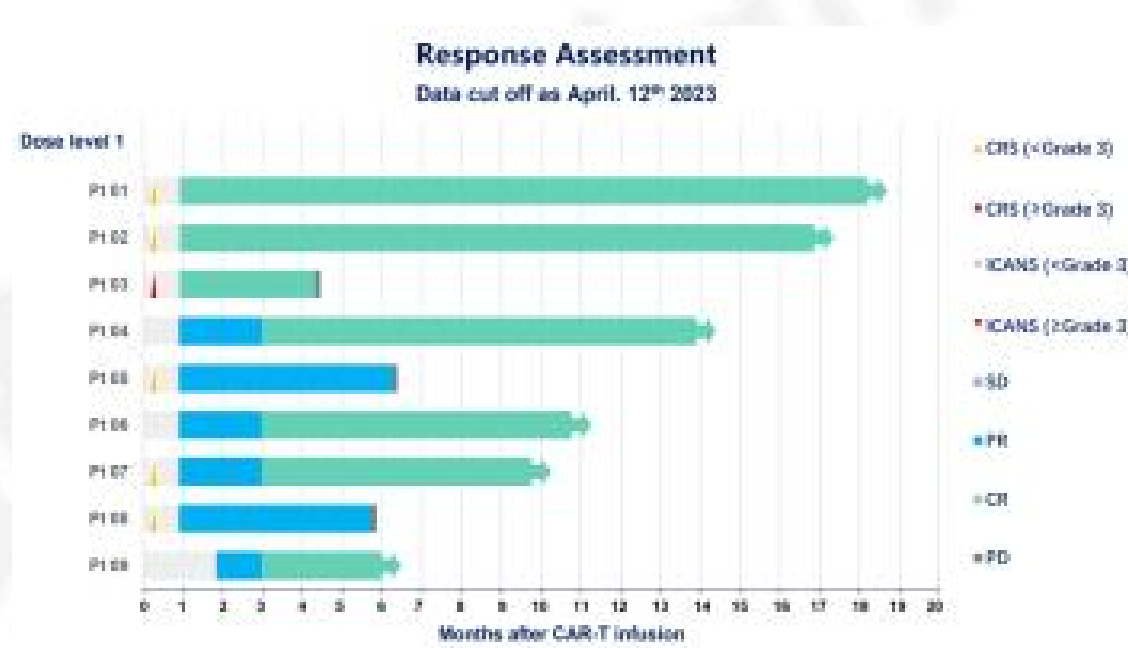
亘喜生物 CD19/BCMA 双靶点 CAR-T GC012F

- 多发性骨髓瘤 长期随访展现出持久缓解疗效
IMS 2023 NCT04935580



- ORR 达 100%；sCR 达 100%；MRD-100%
- MRD 代表癌症持续存在和临床进展可能

- R/R B-NHL 首次临床结果积极
EHA 2023 ChiCTR2100047061



- 39% 至 97% 的 NHL 临床样本会表达 BCMA
- ORR 达到 100%，CR 为 78%

注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网，Pubmed

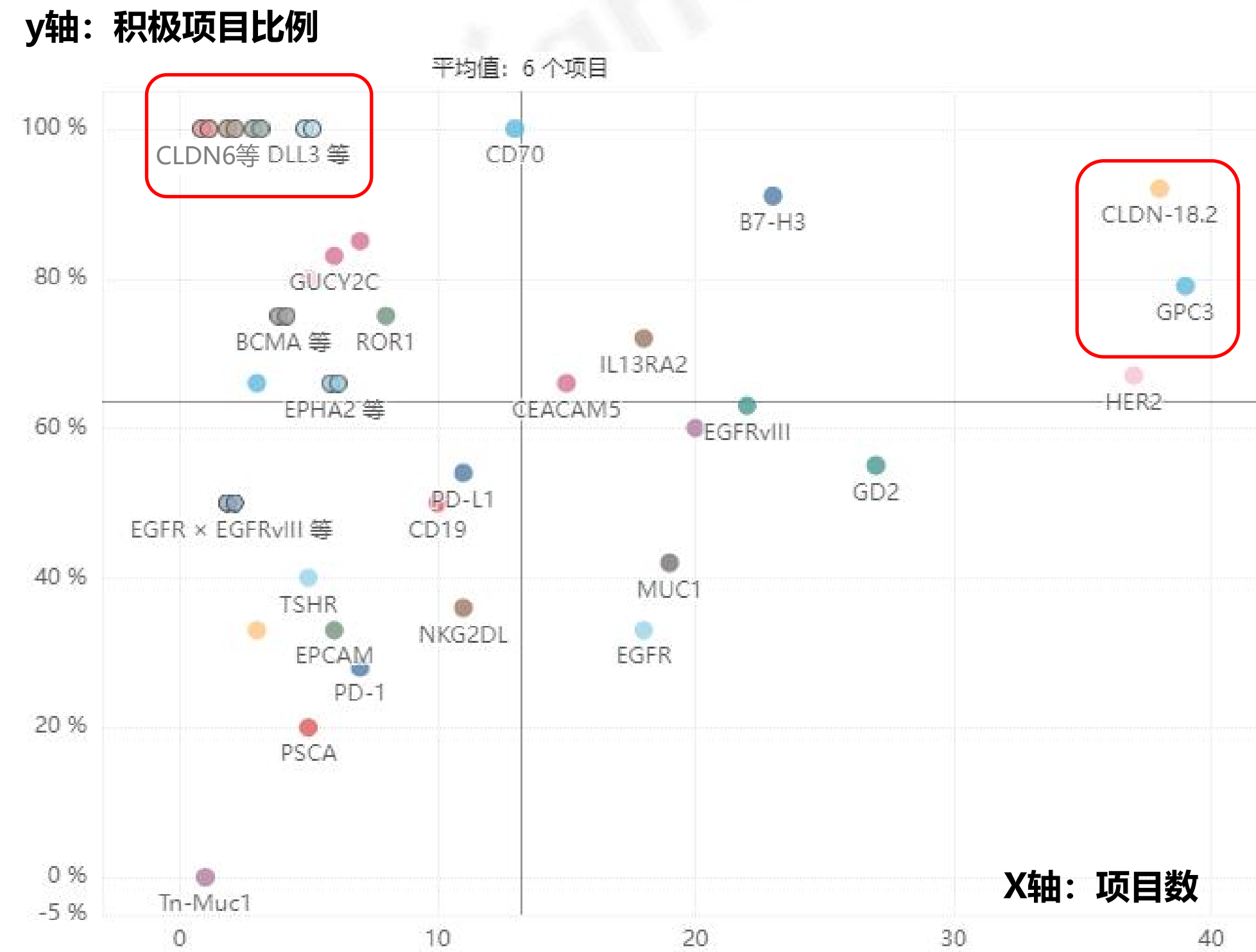
挑战二：实体瘤 靶点缺乏 & 肿瘤微环境

- 差异化靶点+创新策略 CAR-T
- 替代疗法：TIL 和 TCR-T、CAR-M

寻找潜力靶点及创新策略或可助力 CAR-T 攻克实体瘤

- CAR-T 治疗实体瘤的关键障碍之一是缺乏高度特异性细胞靶标，寻找潜力靶点是做出差异化格局的重要策略
- 特异性 CAR-T 联合其他新兴策略比如：**1、增强浸润性；2、提高靶向性**

CAR-T 实体瘤靶点项目状态分布

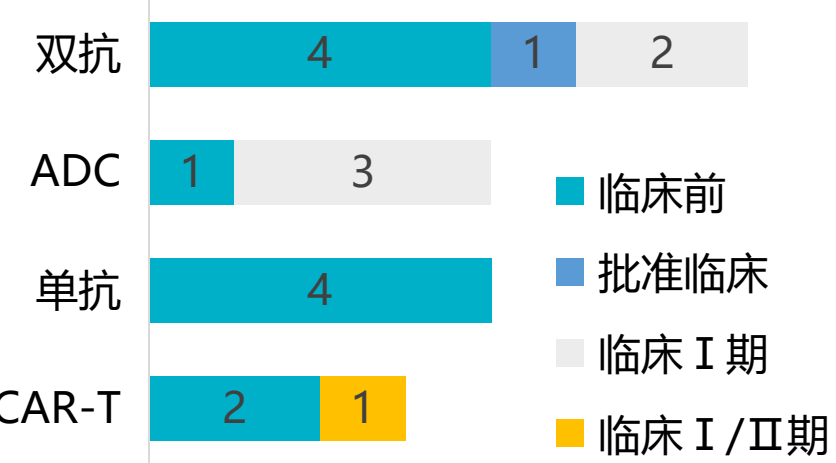


Insight 数据库靶点分析模块可助力寻找潜力靶点：

- 处于第 1 象限的靶点如 CLDN-18.2、GPC3，项目积极比例高，但同时研发管线多，赛道拥挤，竞争激烈
- 处于第 2 象限的靶点如 CLDN6、DLL3，积极项目比例高，且在研发管线少，具有差异化空间

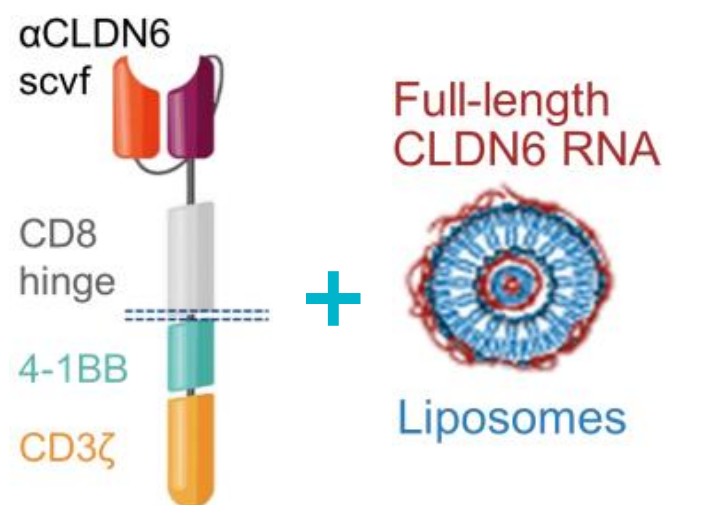
CLDN6 靶点：

✓ CLDN 家族成员之一，在实体瘤细胞表面高度表达，正常人组织中未见表达



BIONTECH BNT211 CLDN6 CAR-T + CARVac

✓ CARVac 是编码 CLDN6 的 mRNA 疫苗，能够在患者体内激发 CAR-T 细胞的扩增，增强其持久性



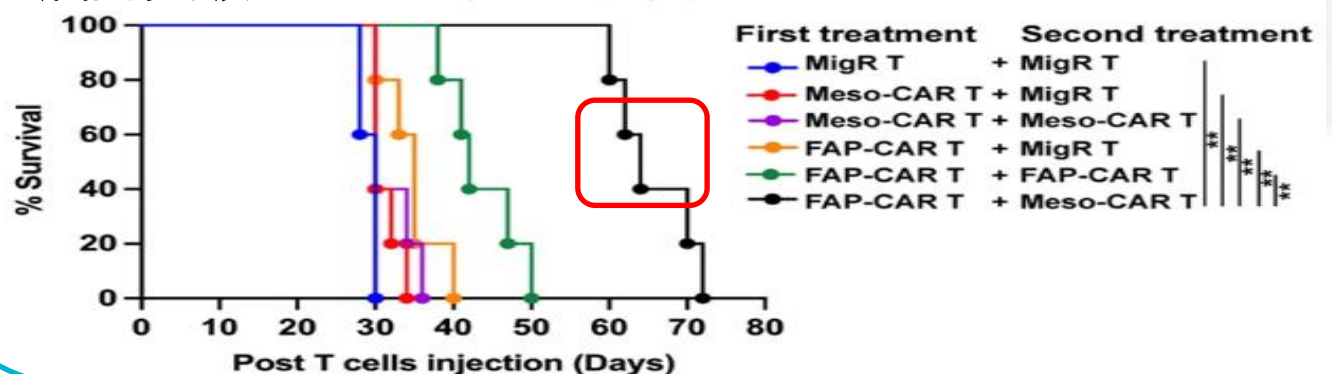
实体瘤 I/II 期临床结果 (BNT211-01)

CLDN6 CAR-T	<DL2	DL2	>DL2	Total
Safety evaluable patients, n	10	27	7	44
Efficacy evaluable patients, n	9	22	7	38
Patients with PR/CR, n	1	13	3	17
Patients with SD, n	1	8	2	11
Patients with PD, n	7	1	2	10
ORR, %	11.1	59.1	42.9	44.7
DCR, %	22.2	95.5	71.4	73.7

创新策略

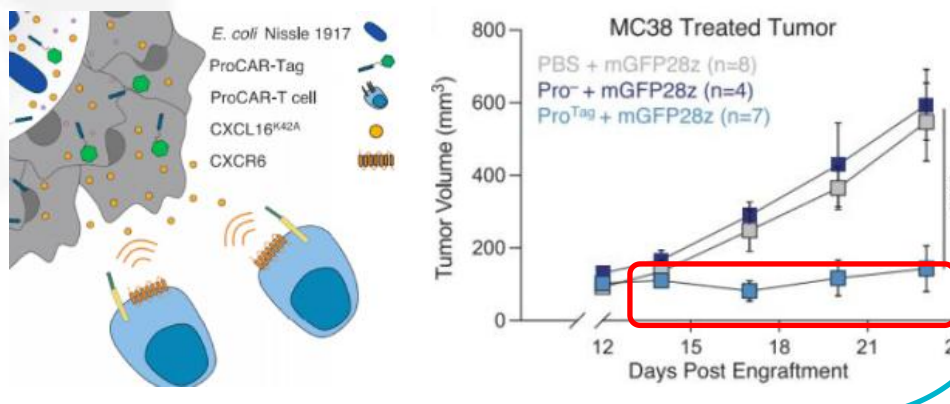
□ FAP-CAR-T 增强浸润性

- 成纤维细胞 (CAF) 为实体瘤微环境关键组成，FAP-CAR-T 能有效地克服物理屏障和TME 渗透进肿瘤巢
- FAP-CAR-T 与 TAA 靶向的 Meso-CAR-T 顺序给药，可增强肿瘤浸润和杀伤性，可能会成为治疗抵抗性实体瘤的突破口



□ 工程菌提供Target，精准定位肿瘤

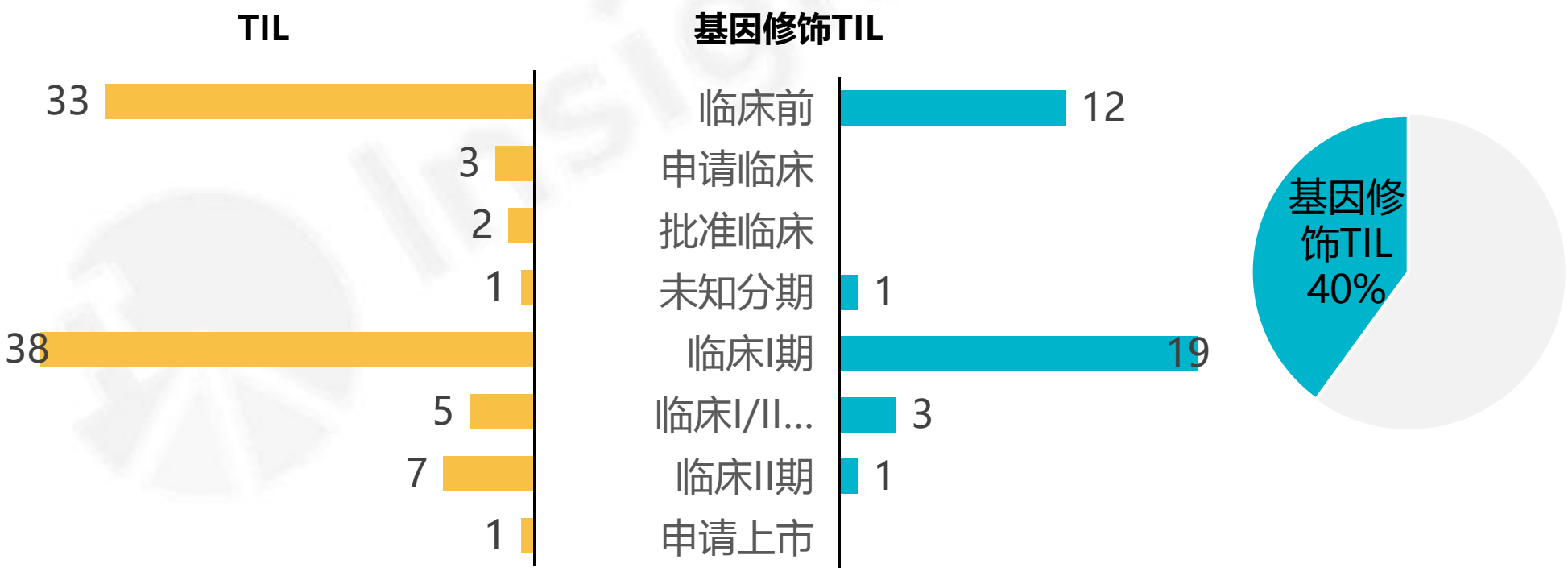
- 工程菌选择性地在肿瘤中生长，内含同步裂解电路，在肿瘤中裂解释放出 ProCAR-Target，招募 CAR-T至肿瘤细胞



TIL/TCR-T 更好狙击实体瘤，有望突破实体瘤限制

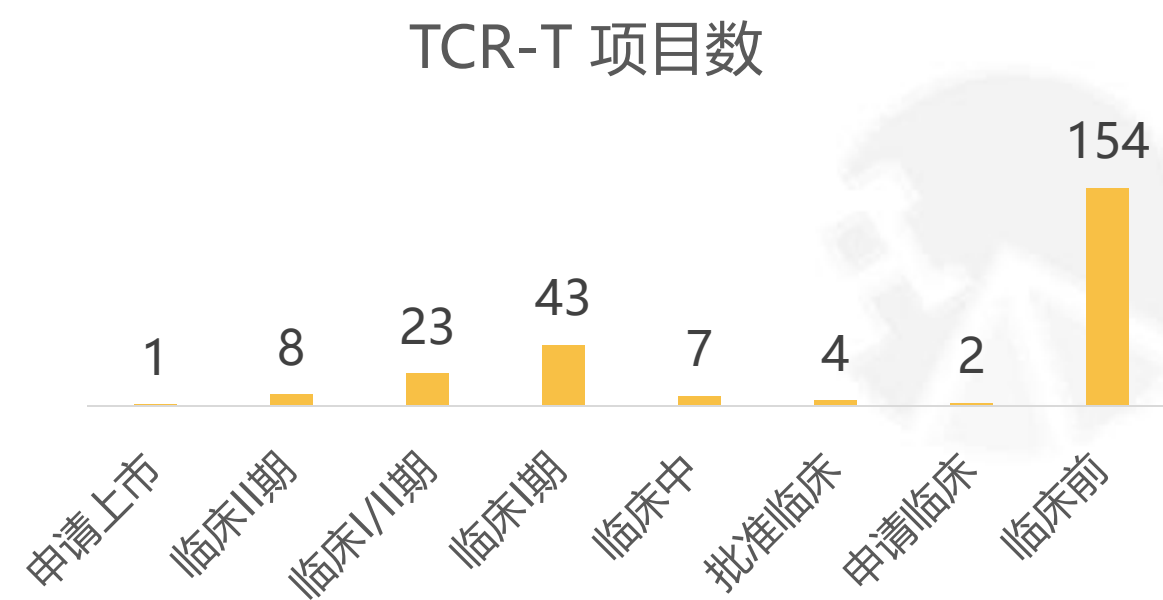
- **TIL 细胞疗法:** TIL 主要来源肿瘤组织，与 CAR-T 疗法相比，具有多靶点、肿瘤趋向和浸润能力强、副作用小等优势
- **TCR-T 细胞疗法:** 较 CAR-T 疗法不同，TCR-T 识别抗原主要依赖 MHC 递呈，使其可靶向抗原范围更广，不局限表面抗原，同时也能更好的浸润实体瘤

TIL在研进展



- TIL 细胞疗法在研项目积极的有 90 项，主要进度集中在临床 I 期和临床前，最高进度为申请上市；
- 近年来，通过基因修饰 TIL 提高靶向性/疗效成为主要趋势，目前基因修饰 TIL 项目占比达到 40%。

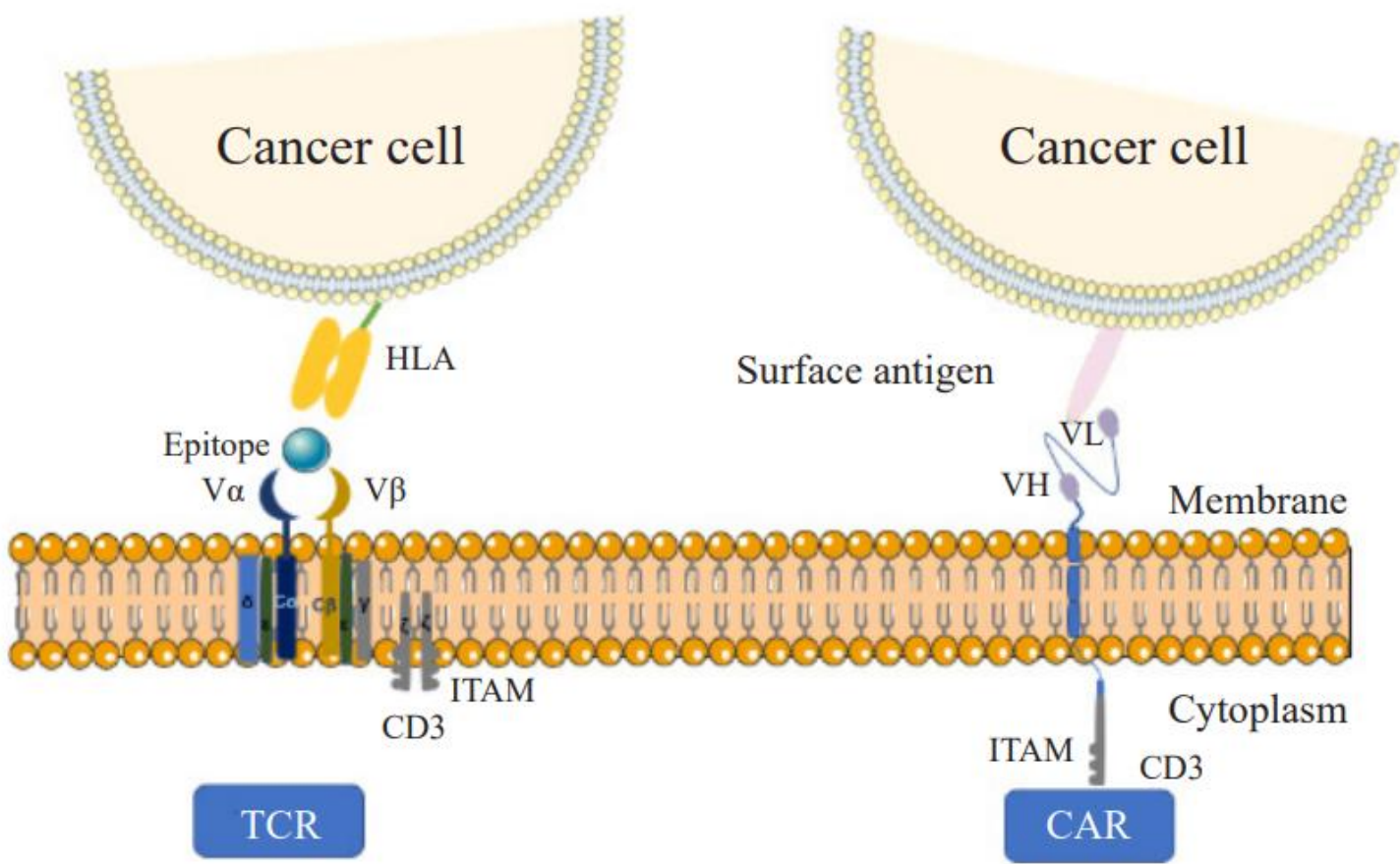
TCR-T在研进展



- TCR-T 细胞疗法在研项目积极的有 242 项，主要进度集中在临床 I 期和临床前，最高进度为申请上市

TCR 和 CAR 比较:

- TCR 是一种异二聚体，由两条不同的跨膜多肽链 α 链和 β 链组成。TCR-CD3 复合物，通过识别并结合 MHC 呈递的抗原从而激活 T 细胞。
- CAR 是人工设计的单链抗体片段，将 TCR 胞外区替换成单链抗体 scFv，其只能识别肿瘤表面的抗原，通过胞内共刺激分子传递信号，进而激活 T 细胞。



TCR 和 CAR 与肿瘤细胞的识别和作用模式

TIL/TCR-T vs CAR-T

	细胞来源	是否基因改造	实体瘤	血液瘤	MHC 限制性	细胞因子风暴CRS	疗效持久
CAR-T	PBMC 等	+	-	++	-	+	+
TCR-T	PBMC 等	+	+	+	+	+	+
TIL	肿瘤组织	-	++	-	+	-	-

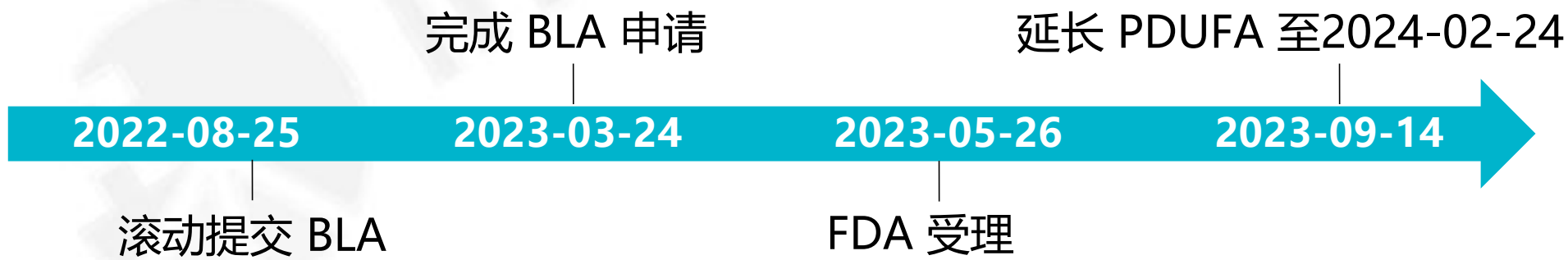
注：“+”表示有，“-”表示无，数量越多程度越大

缩短制备时间和基因编辑型TIL是下一步发展趋势

- TIL 广谱抗实体瘤，在黑色素瘤上有显著疗效，首款申请上市的 TIL 细胞疗法有望 2024 年上市
- TIL 细胞疗法制备难度大、操作流程复杂、商业化具备风险，制备工艺优化缩短制备时间和使用基因修饰方案打造基因编辑型 TIL 提高靶向性/疗效成为主要发展趋势



利非伦塞（Lifileucel）-首款申请上市的TIL细胞疗法狙击黑色素瘤



关键临床结果 C-144-01

- 2022 年 5 月公布的 Cohort 4 (n=87) 中，ORR 为 29%，其中 3 例完全缓解，22 例部分缓解；DOR 为 10.4 个月，中位随访时间为 23.5 个月；
- 截至 2023 年 6 月 16 日，中位随访时间为 48.1 个月，4 年的 OS 为 22.2%，最长的反应持续了 59.9 个月，一次性给药的 Lifileucel 显示出了持久的疗效，
- 2023 年 10 月公布的 12 名晚期粘膜黑色素瘤患者治疗结果显示：**ORR 为 50%**，在中位数为 35.7 个月的研究随访中，**中位 OS 为 19.4 个月**，安全性良好

代号	C-144-01			
组名	Cohort 2 (N=66)	Cohort 4 (N=87)	Cohort 4 + Cohort 2	试验组 (N=12)
干预药	利非伦塞			
适应症	晚期（不可切除或转移性）黑色素瘤			晚期粘膜黑色素瘤
ORR 主要终点	35%	29%	31%	50%
mDoR 次要终点	NR	10.4months	NR	NR

TIL细胞疗法优化策略：



策略1：缩短制备时间

LN-145 Gen 3 临床II期

Third Generation (Gen 3) TIL: 16-day manufacturing				
Product Candidate	Indication(s)	IND-Enabling	Phase 1	Phase 2
LN-145 Gen 3 + core biopsy	NSCLC (2L post-chemo & post-anti-PD-1)	IOV-LUN-202 Study, Cohort 3		
LN-145 Gen 3	Melanoma (post-anti-PD-1)	IOV-COM-202 Study, Cohort 1C		
LN-145 Gen 3	HNSCC (post-anti-PD-1)	C-145-03 Study, Cohort 3		



策略2：基因编辑型TIL

IOV-4001 PD-1 inactivated TIL

设计原理：

- Iovance 与 Collectis 合作获得基因编辑平台 TALEN® 技术支持，敲除 PD-1 编码基因，避免免疫抑制，增强了抗肿瘤活性。
- 临床 I/II 期用于黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗 (NCT05361174)，于 10.10 日首例给药

CAR-TIL

设计原理：

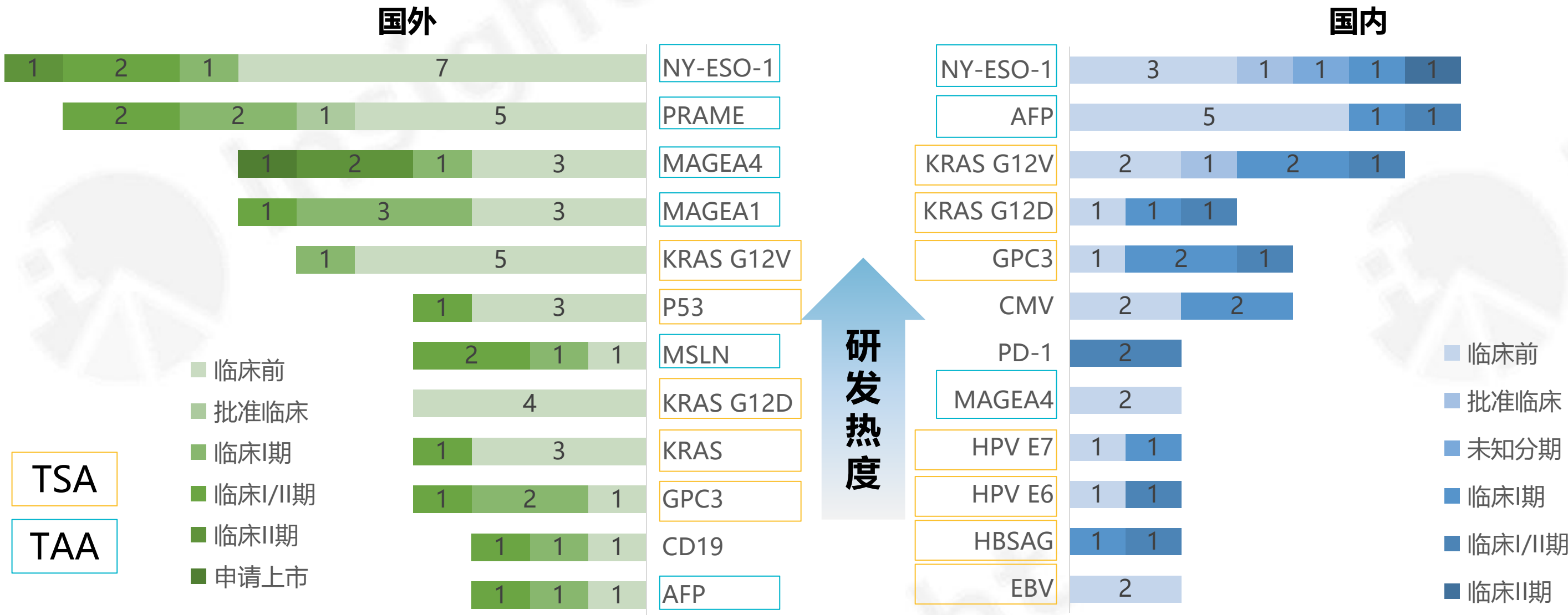
- 使用 CRISPR-Cas9 技术构建针对 PD1 和 CTALA4 的 scFv 等其他各种抗原的 CAR 并且敲除 PD-1 基因
- 同时增加靶向性和抗肿瘤活性
- 目前处于临床 I 期用于实体瘤的治疗 (NCT04842812)



TCR-T 胞内抗原识别广，国内外在研靶点存在差异

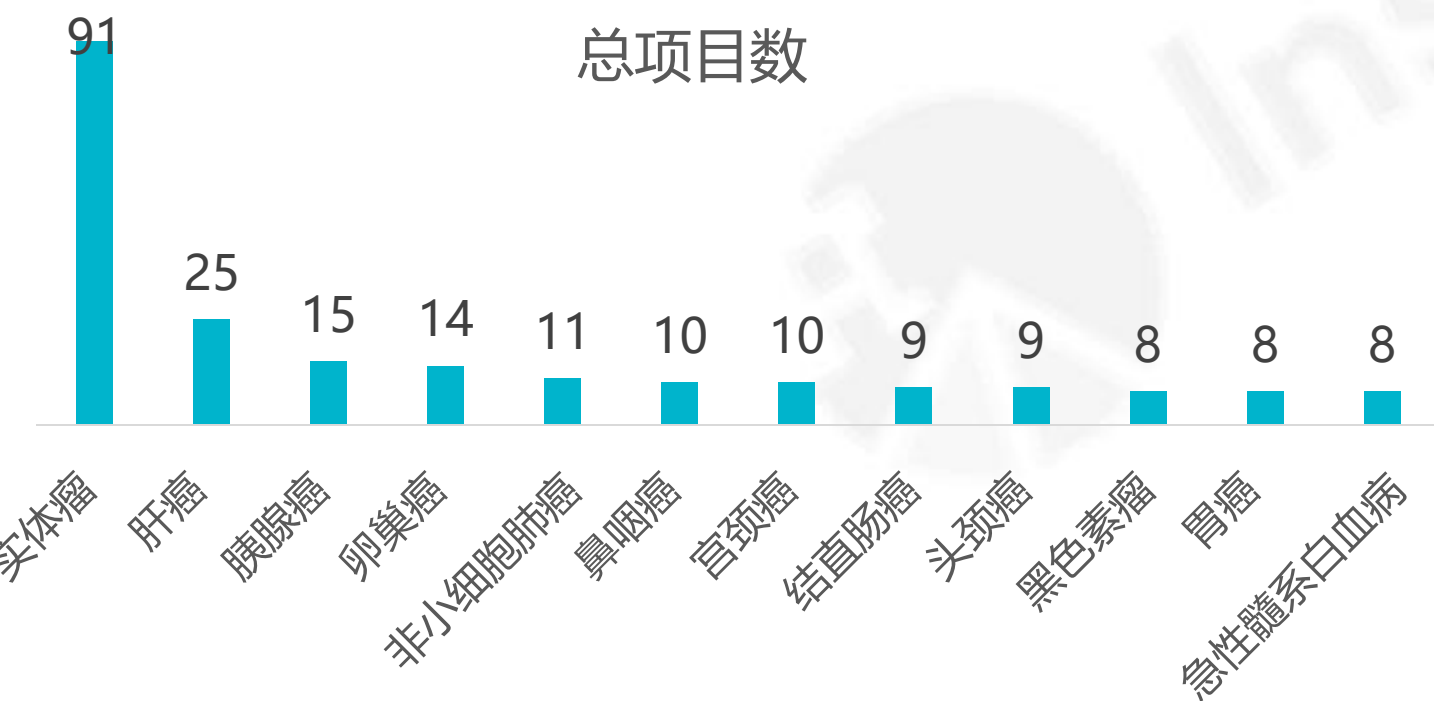
- TCR-T 不受细胞表面抗原的限制，靶点主要针对 TAA/TSA，国内外靶点差异性较大，国内更加聚焦 TSA
- 国际大型 TCR-T 企业选择并购与合并促进资源整合和扩大市场布局，首款 TCR-T 疗法有望今年上市

TCR-T靶点在研进展



研发热度

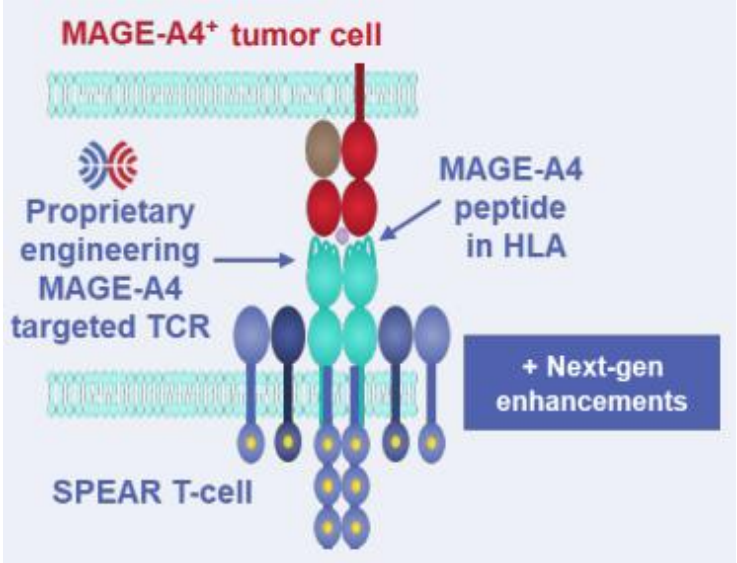
TCR-T适应症在研进展



- TCR-T 细胞疗法国内外靶点聚集度最高的是 TAA NY-ESO-1，其属于癌-睾丸抗原
- 国外布局较多靶点仍是 TAA (6/top12)
- 国内靶点更加聚焦 TSA (7/top12)
- TCR-T细胞疗法主要适应症布局为实体瘤，包括肝癌、胰腺癌等，同时血液肿瘤领域也少有布局。



Adaptimmune 已向 FDA 提交首款 TCR-T 细胞疗法 Afamitresgene autoleucel 上市申请，其靶向 **MAGEA4** 抗原，用于治疗**滑膜肉瘤**。



- MAGEA4 属于癌-睾丸抗原，在广泛的实体瘤中表达水平约为 15%-70%

代号	SPEARHEAD-1
干预药	艾基奥仑赛
mPFS (independent)	3.8months (95%CI, 2.8-5.8)
mPFS (investigator)	4.1months (95%CI, 2.8-6.9)
mOS (independent)	15.4months (95%CI, 0.9-NE)
OS (12-month)	60%
OS (24-month)	40%

在 SPEARHEAD-1 中接受 afami-cel 治疗的晚期滑膜肉瘤患者生存率积极，尤其是有 RECIST 反应的患者

注：数据来源于 Insight 数据库，截止 2023.10.10，仅统计积极项目，中外合作开发项目重复统计，企业官网

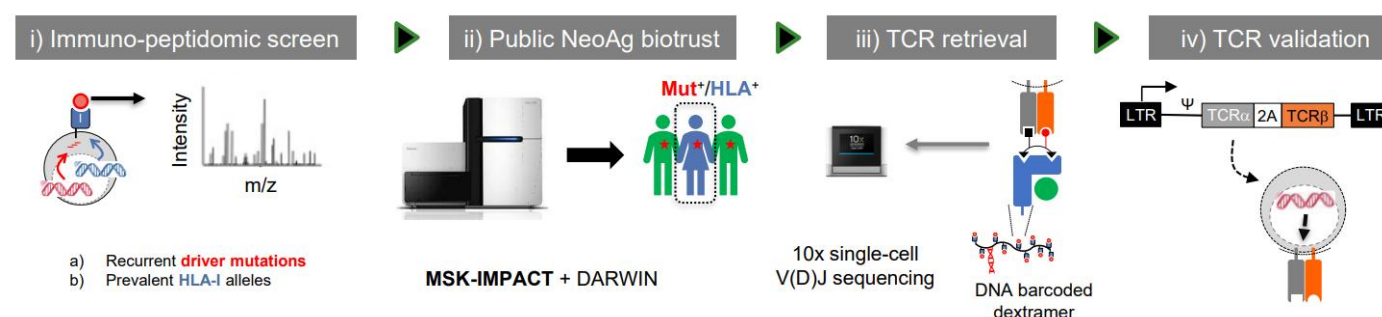
TCR-T 未来趋势可重点关注靶点选择和突破HLA限制性

- 安全有效的靶点选择，是 TCR-T 细胞疗法成功的关键，与肿瘤突变基因相关的新抗原逐渐进入视野
- 优化的 TCR 可以高亲和力结合肿瘤细胞内/外抗原，降低 HLA 限制性，提高肿瘤杀伤效力，目前通用型 TCR-T 研究处于探索阶段

TCR-T优化策略

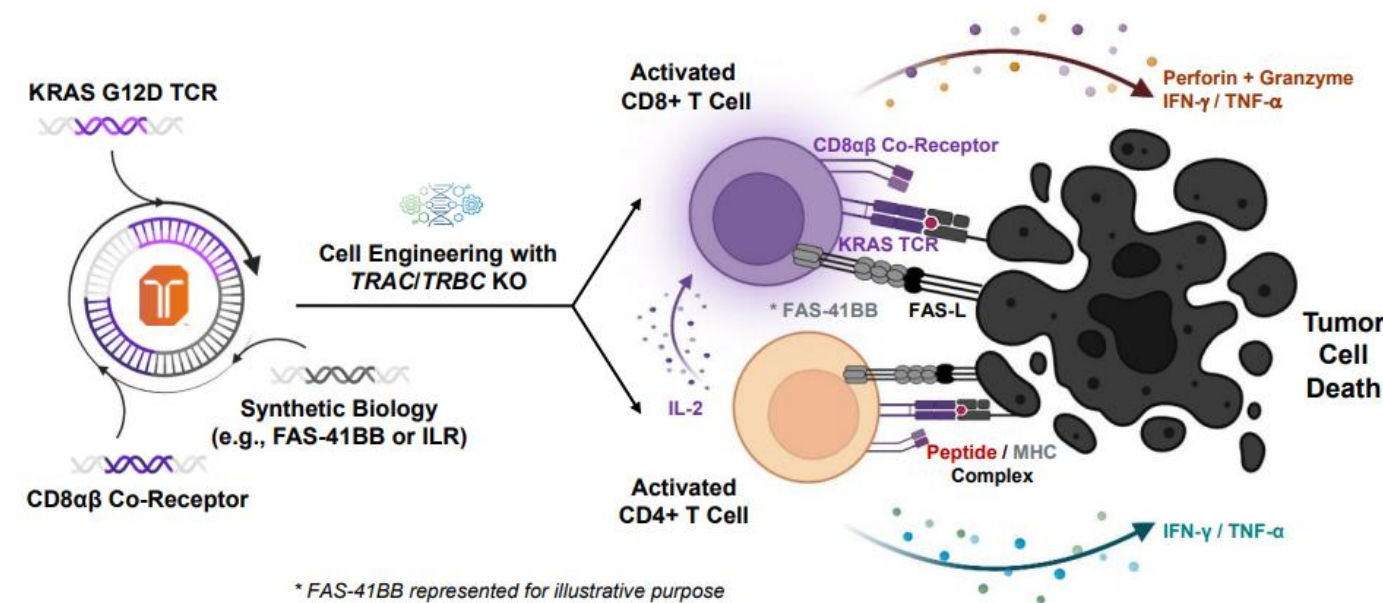
1、抗原选择

- 相比较 TAA, TSA 不存在任何健康的细胞或组织，安全性更好
- 随着基因测序技术发展，与肿瘤突变基因相关的新抗原逐渐成为热门靶点



affini

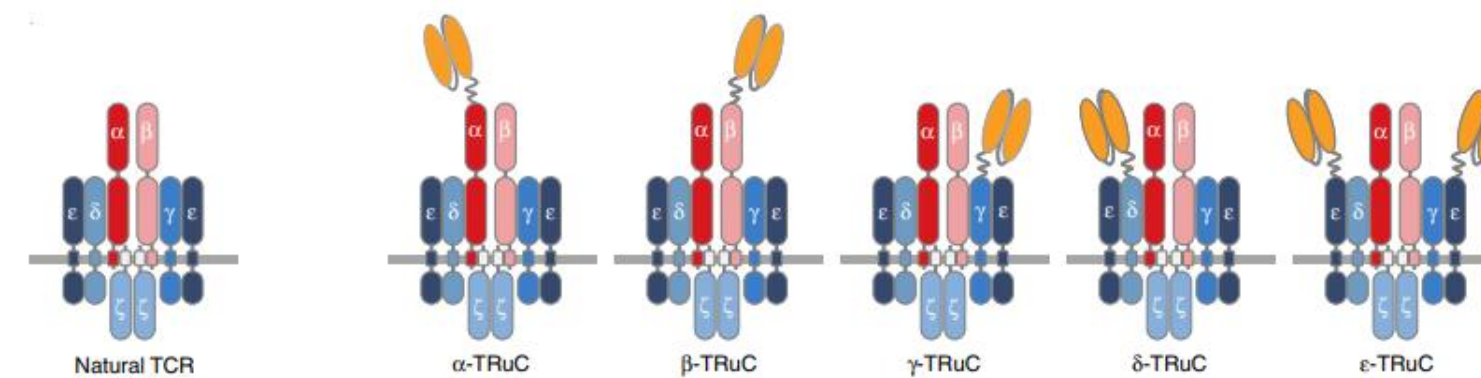
AFNT-212



- CD4/CD8T 细胞高效转导 TCR，特异性识别 KRAS G12D 突变肿瘤
- 具有良好临床前活性和耐受性

2、TCR 优化

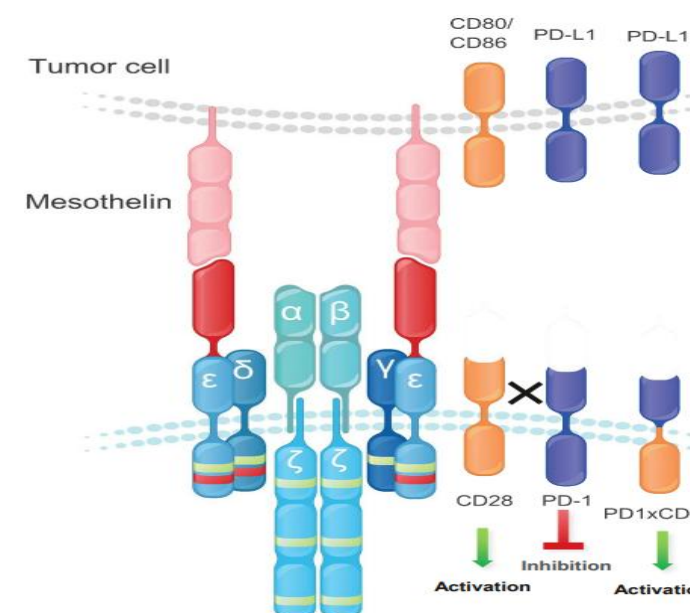
- 将肿瘤抗原结合体如 scFV、sdAb 和 Fab 等与 TCR 亚基之一重组融合，得到功能性 TCR 复合物。
- 优化过的 TCR 复合物能够在独立于 HLA 的情况下识别肿瘤细胞表面高度表达的抗原，利用完整的 TCR 机制来激活 T 细胞功能



TCR²
THERAPEUTICS

TC-510

- 设计优化 TRuCs，使其具有新的靶点特异性和降低 HLA 限制性
- 靶向 **MSLN** 的单抗 + TCR 融合结构
- 临床前结果优异，临床 I/II 期 NCT05451849



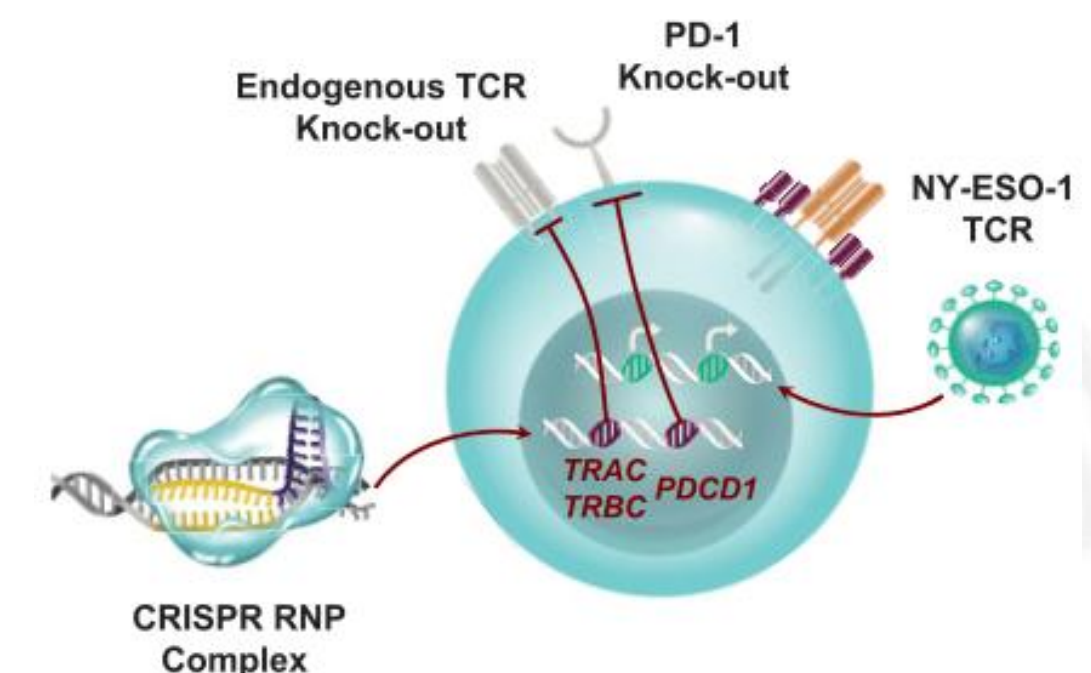
3、通用型 TCR-T 探索

- 通过删除内源性 TCR 和插入转基因 TCR，大概率降低移植物抗宿主病风险，有望打造通用型 TCR-T 细胞疗法

Kite
A GILEAD Company

NYCE T cells

CRISPR-Cas9 NYCE T cell

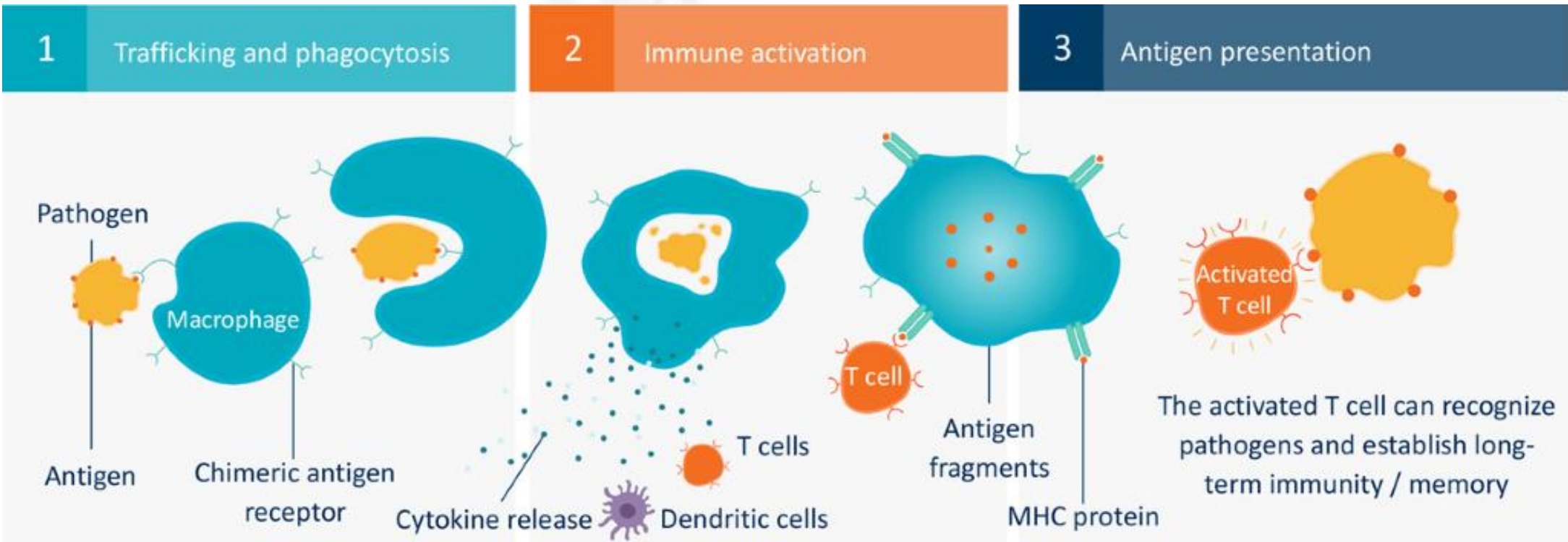


- 通过 CRISPR-Cas9 基因编辑技术，删除内源性 TCRα、β 链和免疫检查点 PD-1，在 TRAC/TRBC 位点插入转基因 NY-ESO-1 靶向 TCR。
- 敲除 PD-1 可能提高安全性并减少自身免疫引起的毒性，结合限制宿主免疫系统对同种异体 T 细胞排斥的策略有望得到通用 T 细胞

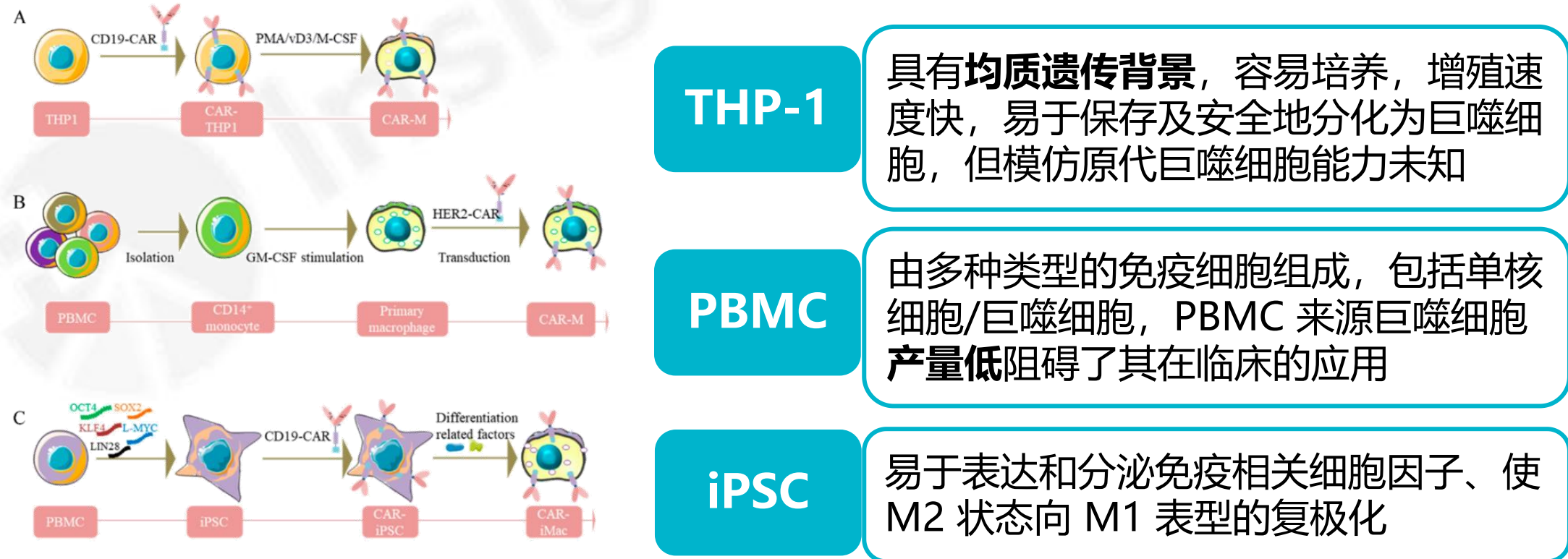
CAR-M 是解决实体瘤 TME 痛点的新探索

- T 细胞难以进入肿瘤环境，巨噬细胞容易浸润肿瘤环境；特异性 CARs 修饰巨噬细胞，渗入 TME 并发挥靶向效应子功能，吞噬肿瘤细胞，抗原呈递来激活 T 细胞；在免疫抑制因子作用下维持抗肿瘤表型的能力，形成长期抗肿瘤免疫和防止抗原阴性复发
- CAR-M 疗法处于早期研发阶段，目前仅有 1 个项目进入临床阶段；入局企业致力于打造具有自身特色的**技术平台**

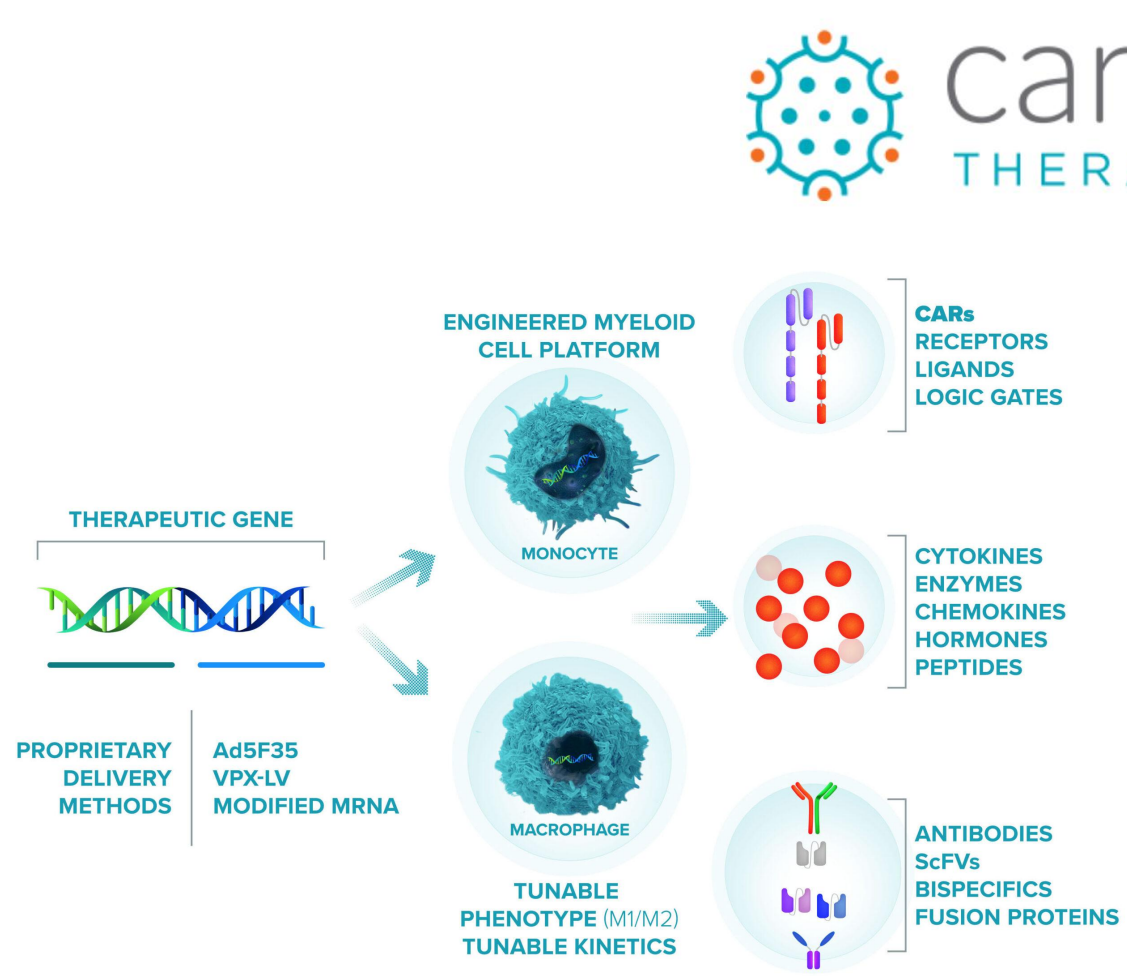
CAR-M吞噬肿瘤细胞及抗原呈递机制图



CAR-M制备技术路线与主要细胞来源途径



中外入局代表企业技术平台



可调节细胞治疗技术平台

- 在体外对骨髓细胞(包括单核细胞和巨噬细胞)进行基因修饰，重新输注至患者体内
- 专有的病毒递送载体 **Ad5f35** 实现高效的**基因插入**，同时递送各种有效载荷，如细胞因子和抗体等，灵活调节巨噬细胞的表型
- **CT-0508** 目前正在进行 I 期临床试验，7 名评估受试者中，有 6 名检测到**肿瘤浸润** (1 名未评估)。未观察到严重的 CRS、ICANS 和主要器官系统毒性。

① iPSC重编程及定向分化平台

- 各种来源的细胞的重编程能力
- 单克隆iPSC细胞的筛选与鉴定
- 实现iPSC向巨噬、NK细胞的高效定向分化，细胞表型正确

I-MAC™ --> iPSC Macrophage

③ iPSC-CRISPR基因编辑平台

- 筛选促进iPSC定向分化能力的靶点
- 编辑增强细胞增殖/杀伤能力的靶点
- 编辑降低免疫原性开发通用型细胞的靶点

E-MAC™ --> Edited Macrophage

② iPSC基因修饰及单克隆筛选平台

- 工程化CAR分子高表达的iPSC细胞株
- 单克隆CAR-iPSC细胞的筛选与鉴定
- 工程化改造实现巨噬细胞维持M1状态
- 工程化改造增强向肿瘤部位迁移能力

CAR-MAC™ --> CAR-macrophage

④ 完整的生产/质量控制平台

- 完整的DNA质粒生产平台
- 完全自主的慢病毒/腺病毒生产平台
- PBMC-CAR-MAC细胞生产平台
- iPS-CAR-MAC细胞生产平台
- iPS-CAR-NK细胞生产平台
- Quality Assurance / Quality Control

FL-MAC™ --> Fast and large macrophage¹

注：数据来源于 Insight 数据库全球新药模块，截止 2023.10.10，仅统计积极项目，中外合作开发项目重复统计；企业官网，Pubmed

挑战三：细胞因子风暴 & 非靶向肿瘤毒性

- 可调节开关 CAR-T
- 逻辑门控 CAR-T

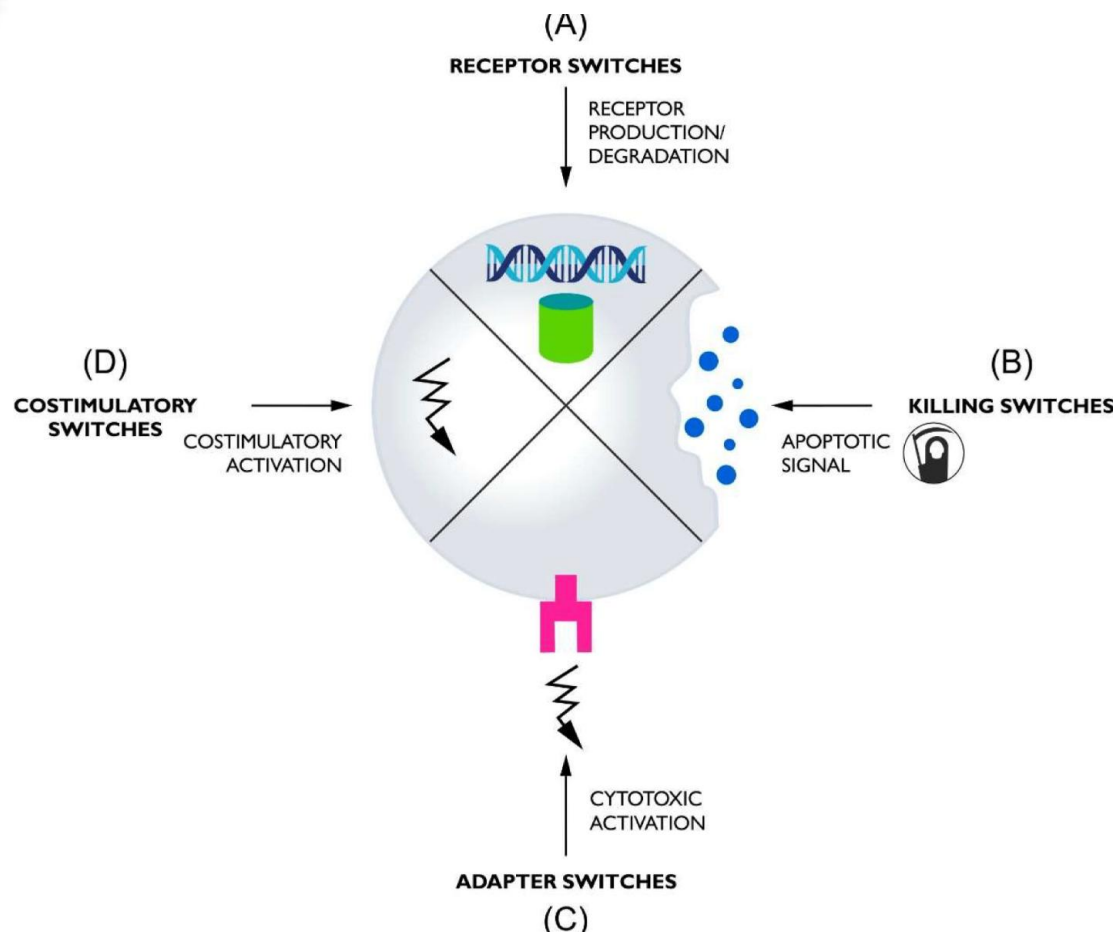
安全开关和逻辑门控精准调控 CAR-T 杀伤活性，有的放矢



- 开关可调节(on/off switchable) CAR-T，可通过多种开关设计策略，使 CAR-T 在“开关”之间灵活切换，能够精准控制CAR-T 活性
- 逻辑门控通过对正常细胞和肿瘤细胞抗原的区分，控制 CAR-T 仅杀伤肿瘤细胞而不伤害正常细胞，起到精准杀瘤效果，限制脱靶毒性

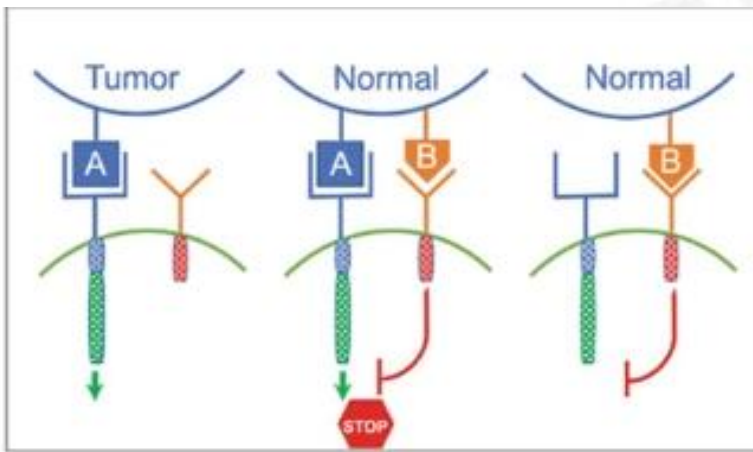
常见CAR-T 开关设计

类型	原理	开关分子
受体开关	控制CAR蛋白形成或降解	ARV771 (PROTAC)
自杀开关	通过诱导淋巴细胞凋亡来调节CAR-T活性	Rimiducid
适配器开关	将CAR连接到抗原分子起作用	SWI019 (单抗)
共刺激开关	提供额外调节放大信号	雷帕霉素



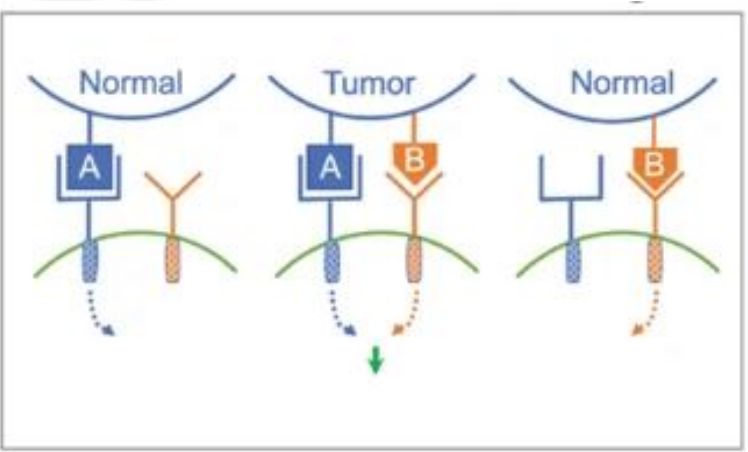
逻辑门控 CAR-T

NOT gate logic



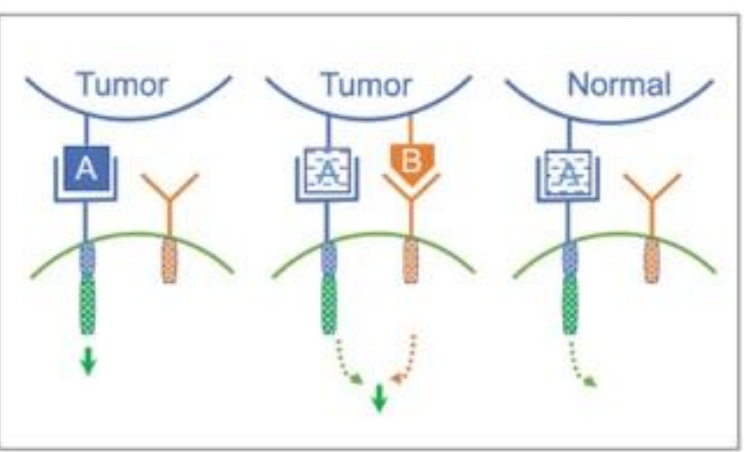
- ✓ 包含激活性和抑制性CAR (iCAR)，iCAR受非肿瘤细胞抗原控制，识别正常组织抗原，CAR-T活性便被抑制

AND gate logic



- ✓ 只有当肿瘤细胞上的两个抗原同时被CAR-T细胞识别才能激活，降低对非肿瘤细胞的识别几率

IF-better gate logic

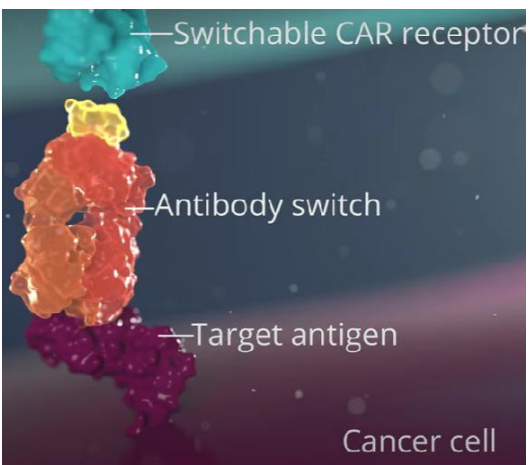


- ✓ 杀伤仅由靶标高表达启动，靶标低表达一般不启动，除非存在嵌合共刺激受体 (CCR) 靶标，增强其敏感性



sCAR-T CLBR001+SWI019

I 期临床结果 NCT04450069 (B细胞肿瘤)



- 仅在施用开关分子SWI019后观察到**CLBR001**细胞的临床活性
- ORR 78% (7/9), CR67% (6/9)
- 较已上市CAR-T，更高CAR-T细胞移植水平而不会引起CRS或ICANS的增加
- 较已上市CAR-T，缩短了CRS和ICANS持续时间 (**2-3天 vs 5-17天**)，降低了≥3级ICANS的发生率

安全开关系统

在研项目



CONTROL

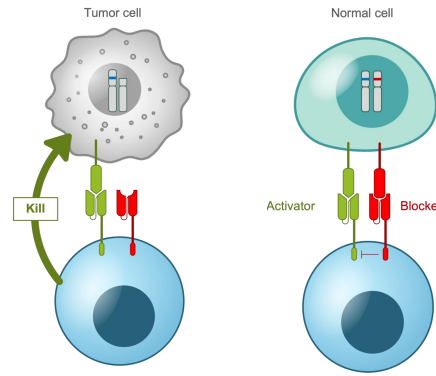
- Rituximab Safety Switch (RQR8)
- Rapamycin Safety Switch (RapaCasp9)
- Tetracycline Controllable (TetCAR)

AUTO4
AUTO5
AUTO6NG



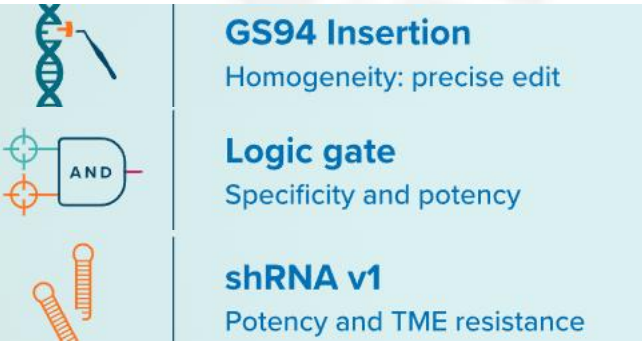
A2B53

- Tmod™ 利用**肿瘤细胞中基因的缺失** (杂合性丧失 LOH)，来区分肿瘤与正常组织
- I / II期临床 NCT05736731 HLA-A*02缺失 实体瘤



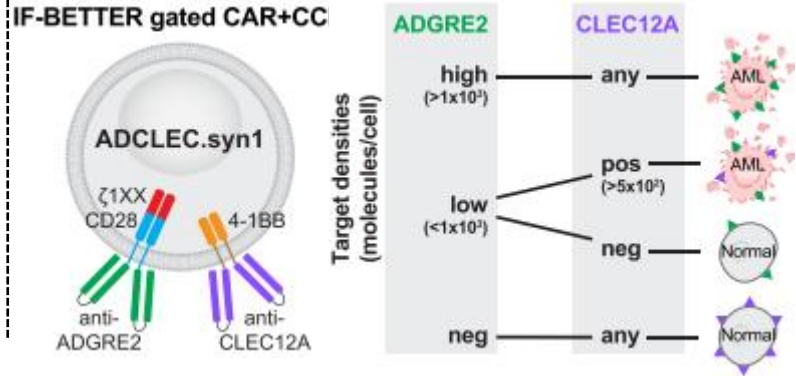
AB-1015

- 仅对 **ALPG+和MSLN+双阳性**肿瘤具有特异性
- I 期临床 NCT05617755 卵巢癌



ADCLEC.syn1

- 靶向**ADGRE2 CAR+靶向 CLEC12A CCR**
- I 期临床 NCT05748197 急性髓系白血病



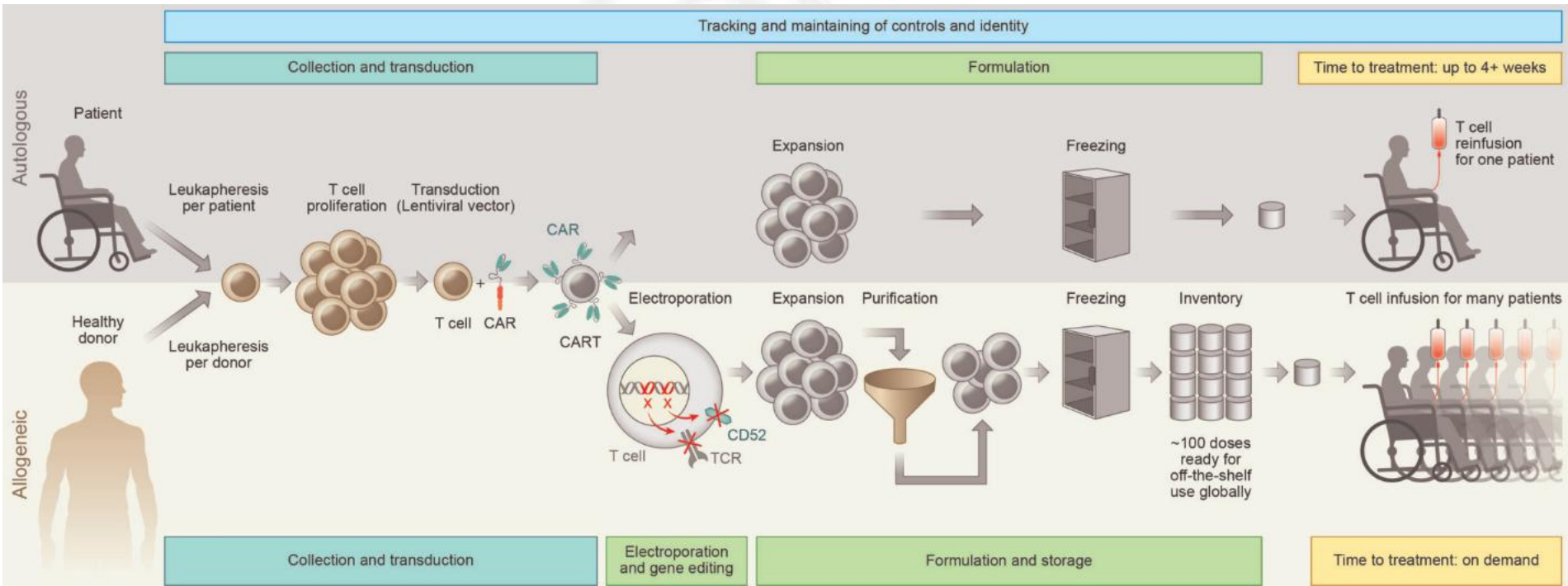
挑战四：制备流程复杂 & 价格昂贵

- 异体 CAR-T
- In Vivo CAR-T
- 替代疗法：CAR-NK

同种异体 CAR-T 预先进行批量生产，解决临床供给需求

- 同种异体 CAR-T 能够预先批量规模化生产，缩短治疗周期，降低生产成本，有望解决自体 CAR-T 临床可及性困难
- 国内外多家企业布局，进入临床阶段项目进展相当，已初步获得临床安全有效性验证，免疫排斥为其重点关注问题

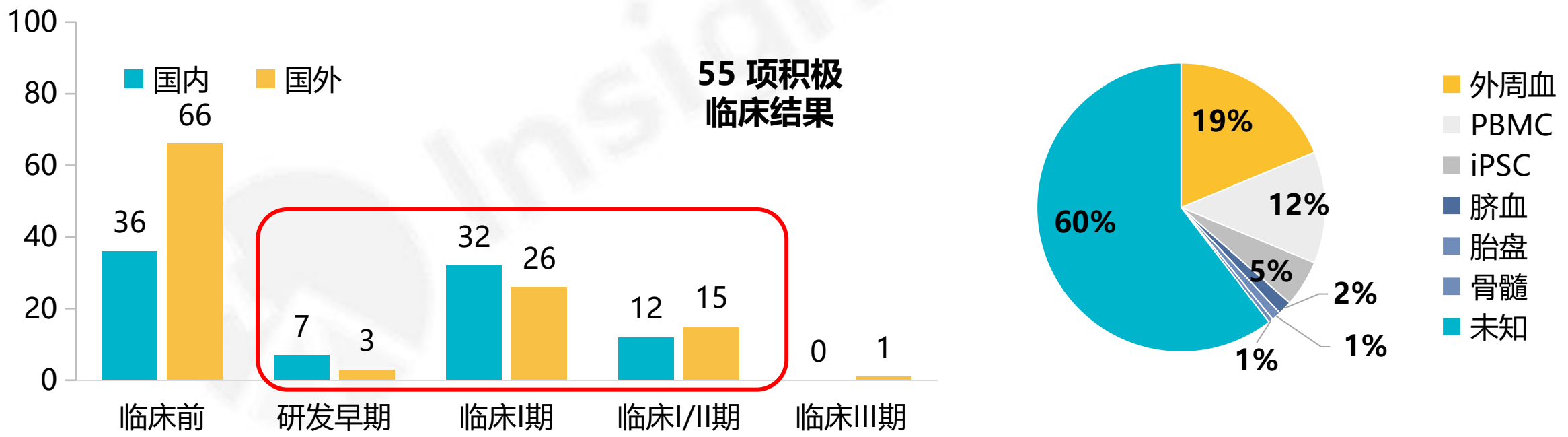
自体、异体 CAR-T生产过程



自体异体CAR-T 比较

	自体CAR-T	异体CAR-T
供体	患者自身	健康人群,iPSC,外周血,脐血等
生产时间	2-5周	现货
制备工艺	个体化生产，由于患者在 T 细胞组成和免疫谱方面的固有异质性，产品具有高度可变性	可规模化生产，产品更加均一可控
风险	CRS, ICANS, CAR 基因修饰相关	CRS, ICANS, CAR 基因修饰相关 GvHD,异体细胞排斥
重复给药	受T 细胞状态和数量限制	不受细胞和数量限制，存在多次用药免疫风险
持久性	数月数年	数周到数月
成本	高	可能更低

国内外异体 CAR-T 在研情况



异体 CAR-T主要玩家及技术平台，代表性项目盘点

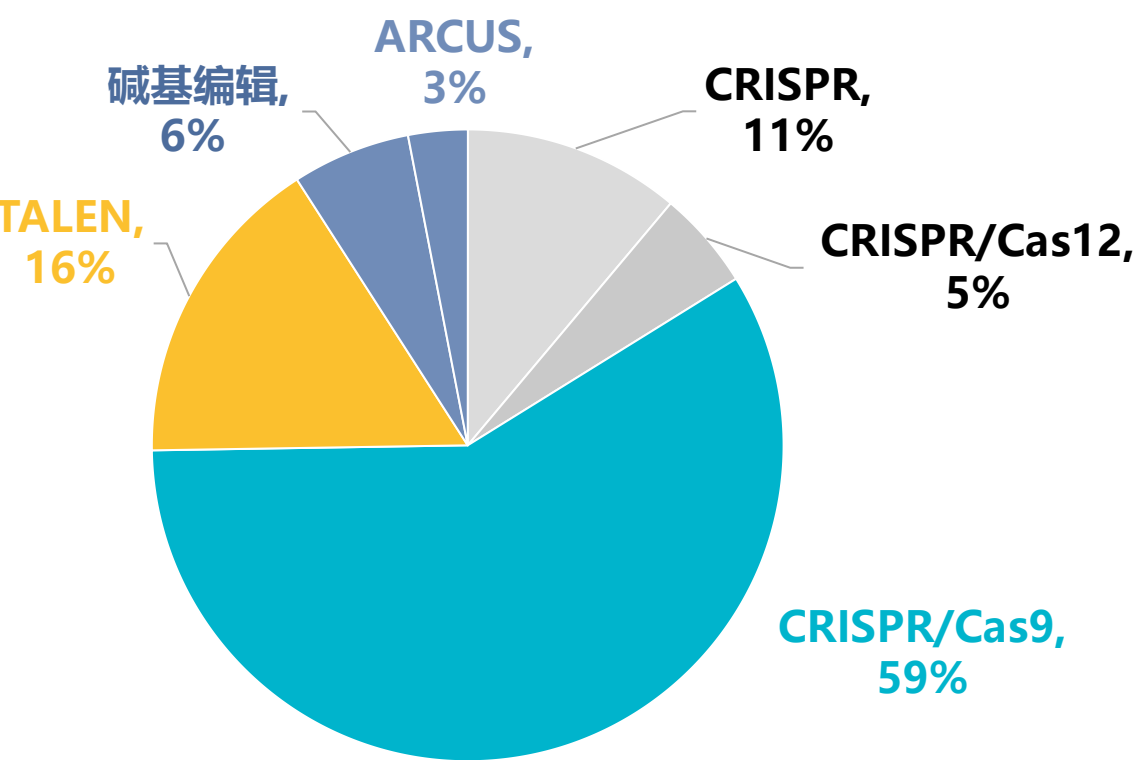
	研发机构	技术平台	基因编辑技术	避免GvHD	避免HvGR	代表性项目
国外	Allogene	AlloCAR T™	TALEN	敲除 TCR	敲除 CD52	ALLO-501A (CD19)
	Precision	-	ARCUS	敲除 TCR	-	azer-cel (CD19)
	Poseida	Cas-CLOVER	Clo051 酶	敲除 TCR	敲除 MHC I	P-MUC1C-ALLO1(MUC1)
	CRISPR	-	CRISPR/Cas9	敲除 TCR	敲除 MHC I	CTX110(CD19)
国内	茂行生物	UCAR-T	CRISPR/Cas9	敲除 TCR	独特敲除策略	MT-026 (IL13RA2)
	北恒生物	UCAR-T	CRISPR/Cas9	敲除 TCR	敲除 CD52	CTA10 (CD19/CD22)
	亘喜生物	TruUCAR	CRISPR/Cas9	敲除 TCR	CD7CAR, 破坏CD7	GC502 (CD19/CD7)
	方德门达	ThisCART	非基因编辑的膜蛋白胞内滞留技术	下调 TCR/CD3	下调 MHC I	ThisCART19 (CD19)

注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网，Pubmed

解决异体 CAR-T 免疫排斥策略一，基因编辑技术

- 基因编辑技术通过敲除了 T 细胞免疫原性基因，构建出了异基因人类低免疫（HIP）CAR-T 细胞，有效降低免疫原性

基因编辑技术 CAR-T 中的应用情况



基因编辑技术原理及特点

基因编辑技术	技术原理	核心组成 定位+切割	优点	局限
TALEN	通过DNA识别模块将TALEN元件靶向特异性的DNA位点并结合，然后在FokI核酸酶的作用下完成特定定位点的剪切，借助固有修复途径进行插入（或倒置）、删失及基因融合	TALE 蛋白 +Fok I 核酸酶	无 PAM 限制， 应用范围广 更低脱靶效应	费用昂贵且费时， 免疫反应，
CRISPR	Cas 蛋白充当“分子剪刀”，在 guide RNA 指定的位置切割 DNA 双链，可达到基因破坏、删除、替换的目的	sgRNA +Cas蛋白	效率高、 操作简单、 成本低	同源重组效率低， PAM序列依赖性， 脱靶效应
碱基编辑	失活的 Cas9 酶（无催化活性）与目标 DNA 结合，使 sgDNA（single guide DNA）与目标序列的互补链结合，继而 DNA 双螺旋打开，脱氨酶将单个碱基进行编辑	dCas9 sgDNA +脱氨酶	更精准， 更高效， 更安全(DNA不断裂)	脱氨酶可能增加癌变风险， 脱靶效应

TALEN ALLO-501A

- 敲除 TCR 基因，降低 GvHD 风险
- 敲除 CD52 基因，联用抗 CD52 单抗 ALLO-647，选择性地消耗宿主 T 细胞，同时保护供体细胞，降低 HvGR

I / II 临床结果 ALPHA/ALPHA2:
大 B 细胞淋巴瘤

有效性		安全性	
ORR	58%	CRS (All Gr)	24%
CR	42%	ICANS	0
CR(6-M)	30%	GvHD	0

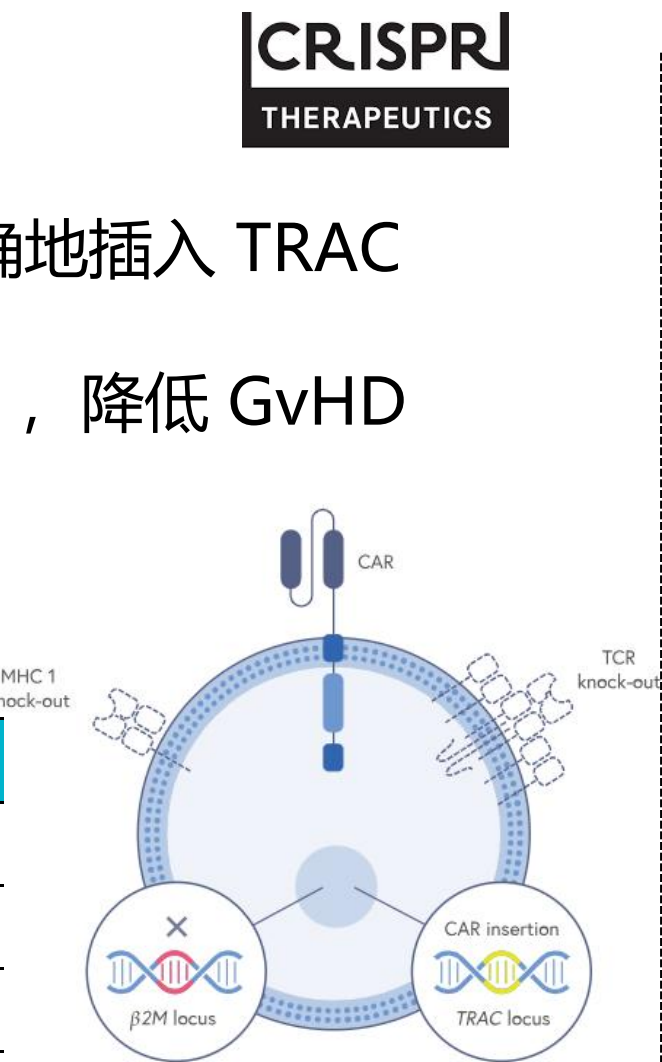


CRISPR CTX110

- CRISPR/Cas9 将 CAR 构建体精确地插入 TRAC 位点中
- CRISPR/Cas9 敲除 TCR 和 MHC，降低 GvHD 和 HvGR

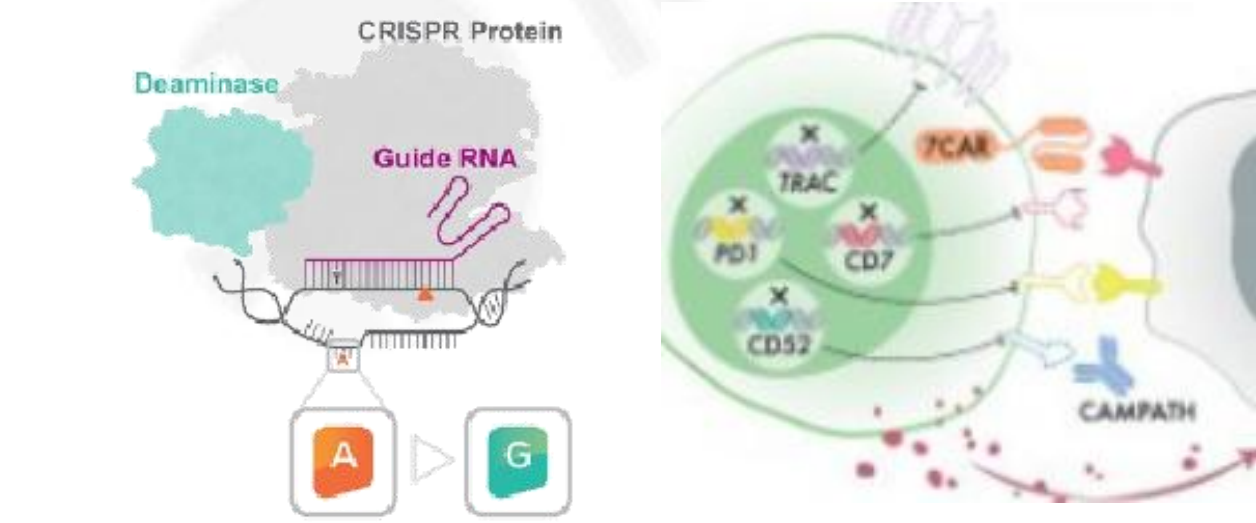
I 临床结果 NCT04035434:
B细胞肿瘤

有效性		安全性	
ORR	67%	CRS (All Gr)	56%
CR	41%	ICANS	9.4%
		GvHD	0



碱基编辑 BEAM-201

- 敲除 TRAC 和 CD52，预防 GvHD 和 HvGR
- 敲除 PD1 延长疗效，敲除 CD7 预防自相残杀
- I / II 期临床 NCT05885464
2023 年 9 月完成首例给药



注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网，Pubmed

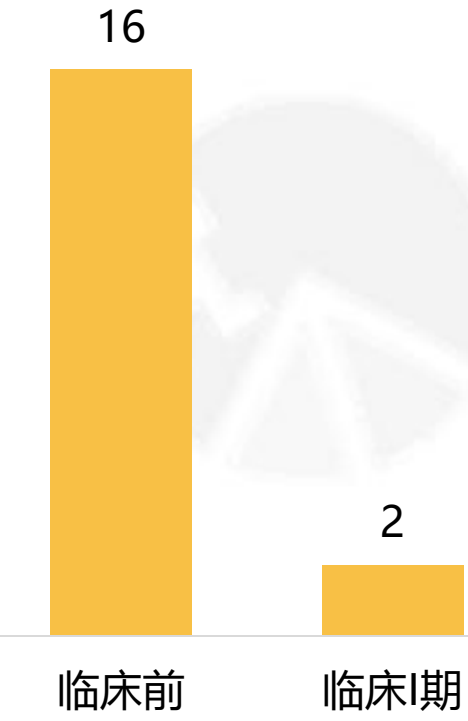
解决异体 CAR-T 免疫排斥策略二，不同T细胞亚型

- 多种T细胞亚型无 MHC 限制性，进行工程化 CAR 改造，已显示出临床治疗潜力，而且具有降低 GvHD 潜在优势

不同 T 细胞亚型

T 细胞亚型	外周血占比	MHC 限制性	优势	缺陷
$\alpha\beta$ T	90~95%	是	高占比，临床应用体系完善	GvHD, HvGR 需多重操作
NKT	0.01~1%	否	无GvHD, 双重杀伤效果，更好肿瘤定位	低占比 HvGR
$\gamma\delta$ T	5~10%	否	无GvHD, 多种作用机制，更好的迁移和渗透，抗原交叉呈递	低占比 HvGR
DNT1	1~3%	否	无GvHD和HvGR 多靶向性	低占比
MAIT	1~10%	否	无GvHD, 多种作用机制，效应记忆表型	低占比, HvGR, 难扩增

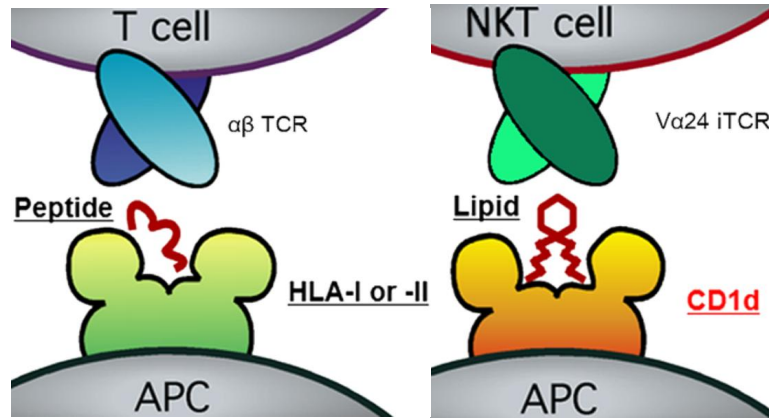
CAR-NKT 管线统计



CAR-aNKT KUR-502

双重杀伤机制

- TCR 介导的杀伤作用，较 HLA 不同，NKT 抗原递呈分子 CD1d 及 TCR 在不同人体均相同，故不会引起GvHD
- CAR添加到NKT细胞

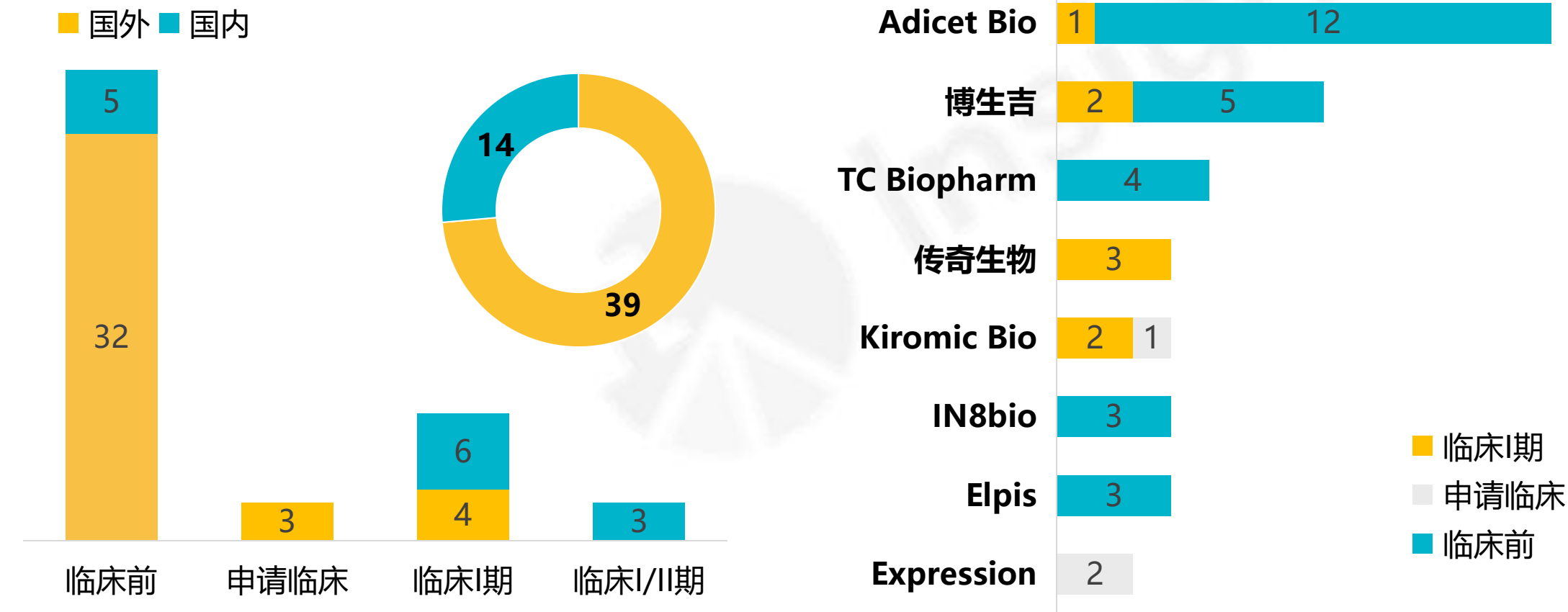


I 期临床结果

(ANCHOR, N=7):
非霍奇金淋巴瘤
急性淋巴细胞白血病

有效性		安全性	
ORR	57%	CRS (Gr 1)	3/7
DCR	71%	ICANS	0
CR(6-M)	29%	GvHD	0

CAR- $\gamma\delta$ T 管线统计



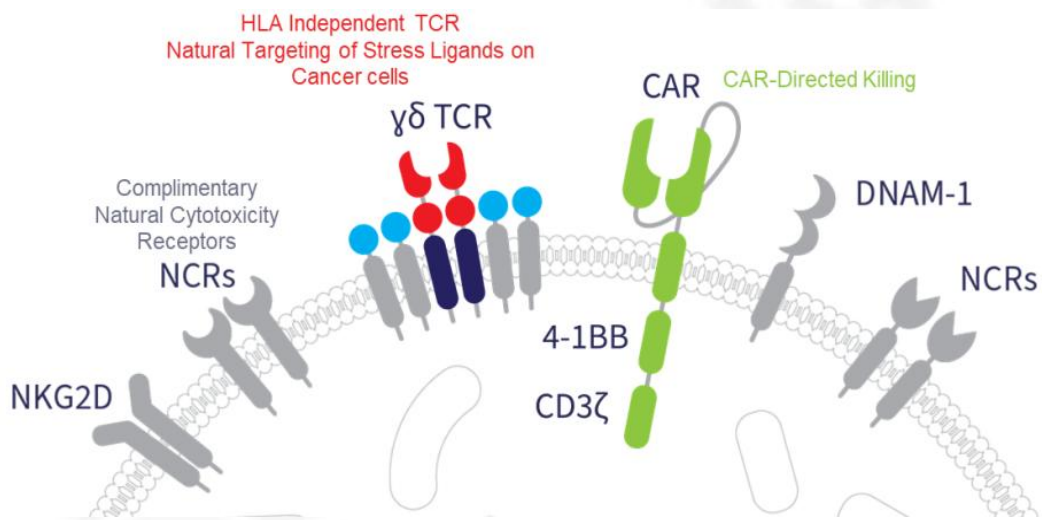
Adicet Bio CAR- $\gamma\delta$ T ADI-001

3种杀伤机制

- 通过 $\gamma\delta$ TCR 抗肿瘤活性
- CAR 介导的抗肿瘤活性
- 含多种靶向肿瘤表面蛋白受体

更高的安全性

- 表达与 MHC 非限制性 $\gamma\delta$ TCR, 降低 GvHD 风险



I 期临床结果 (NCT04735471, N=24): B细胞非霍奇金淋巴瘤

- 有效性 ORR 71%, CR 63%
- 安全性 CRS ($\geq$ grade 3) 1例, ICANS ($\geq$ grade 3) 1例, GvHD 0

In Vivo CAR-T 有望突破当前 CAR-T 多重障碍，或为最优解



- In Vivo CAR-T突破了 CAR-T 的局限性，省去复杂的体外制造过程，简化生产治疗流程，缩短了时间，使治疗更及时；还可以规避 GvHD，降低治疗风险，减少不良事件的发生。
- 目前In Vivo CAR T 处于早期探索阶段，多家国外企业布局，国内企业鲜有布局，泰远生物和臻愈生物进军这一领域；靶向基因递送的准确性对 In Vivo CAR T 细胞生成至关重要，临床前结果初步验证成效

In Vivo CAR-T 布局企业

研发机构	递送载体	成立年份	最新融资时间	最新融资轮次	累积融资金额
Sana	副粘病毒	2018	2021-02-03	IPO	14.36 亿美元
Umoja	慢病毒	2019	2021-06-15	B轮	2.63亿美元
Mustang Bio	慢病毒	2015	2022-03-08	债务+资助	1.37亿美元
Exuma	慢病毒	2016	2021-12-21	B+轮	1.07亿美元
Interius	慢病毒	2019	2021-05-18	A轮	0.76亿美元
Kelonia	慢病毒	2021	2022-04-28	A轮	0.50亿美元
Abintus Bio	逆转录病毒	2020	-	-	2.75亿美元
Ixaka	NPs 包裹慢病毒	2021	2021-01-19	战略投资	0.56亿美元
Capstan	LNP mRNA	2021	2022-09-14	A轮	1.65亿美元
UPenn	LNP mRNA	-	-	-	-
Jenthera	核糖核蛋白	2019	-	-	-
远泰生物 (CRO)	慢病毒	2001	2021-09-17	股权融资	未披露
臻愈生物	-	2023	2023-10-17	种子轮	数千万

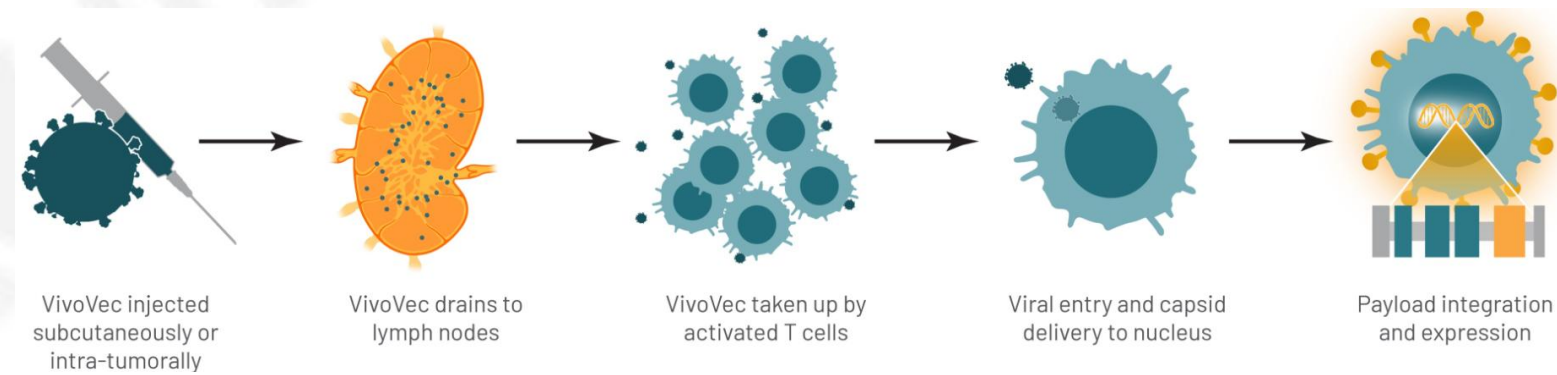
In Vivo CAR-T 体内递送策略关键特点

	LV	AAV	mRNA-LNP	mRNA-NC
T细胞靶向性	+	+	+	+
合成产品	-	-	+	+
永久基因转移	+	-	-	-
临床经验	+	+	+	-
免疫原性	+	+	TBD	TBD

注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网，Pubmed



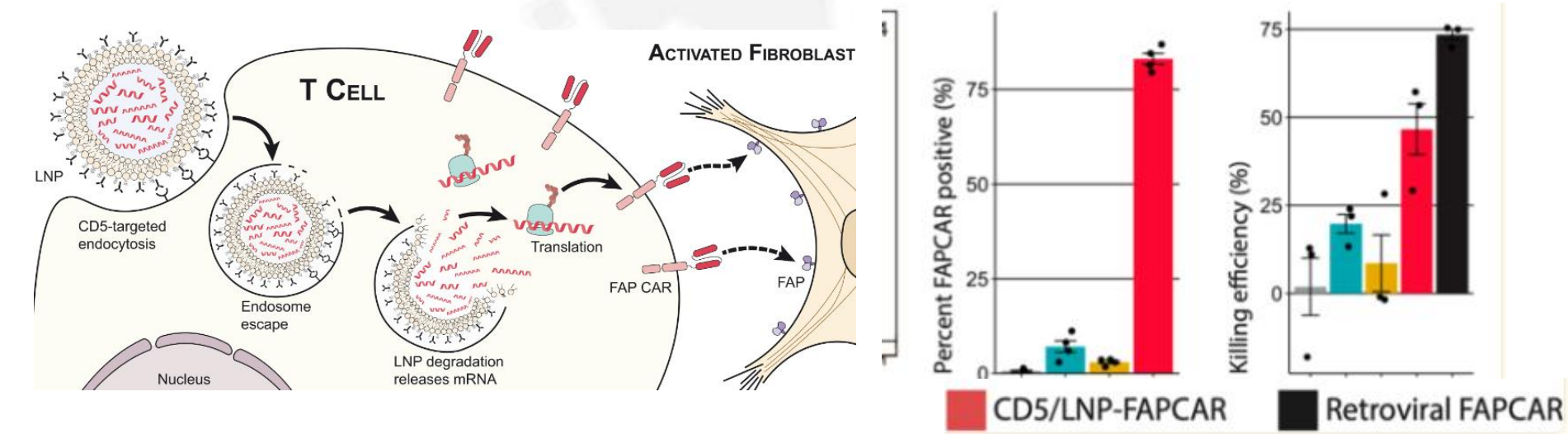
非人灵长类动物研究中获概念验证数据 (CAR-TCR 峰会, 2023.09)



- 单次给药后，产生抗CD20 CAR-T，7-10天达峰，峰值达T细胞总循环体积的 40-60%
- CAR-T显示出靶向活性，导致持久的B细胞再生障碍
- 在第一只动物中，在第30天后观察到独立CAR-T细胞扩增
- 没有与VivoVec给药相关毒性

LNP-mRNA 技术 In VivoCAR-T 用于治疗心脏损伤 (宾大, 2022)

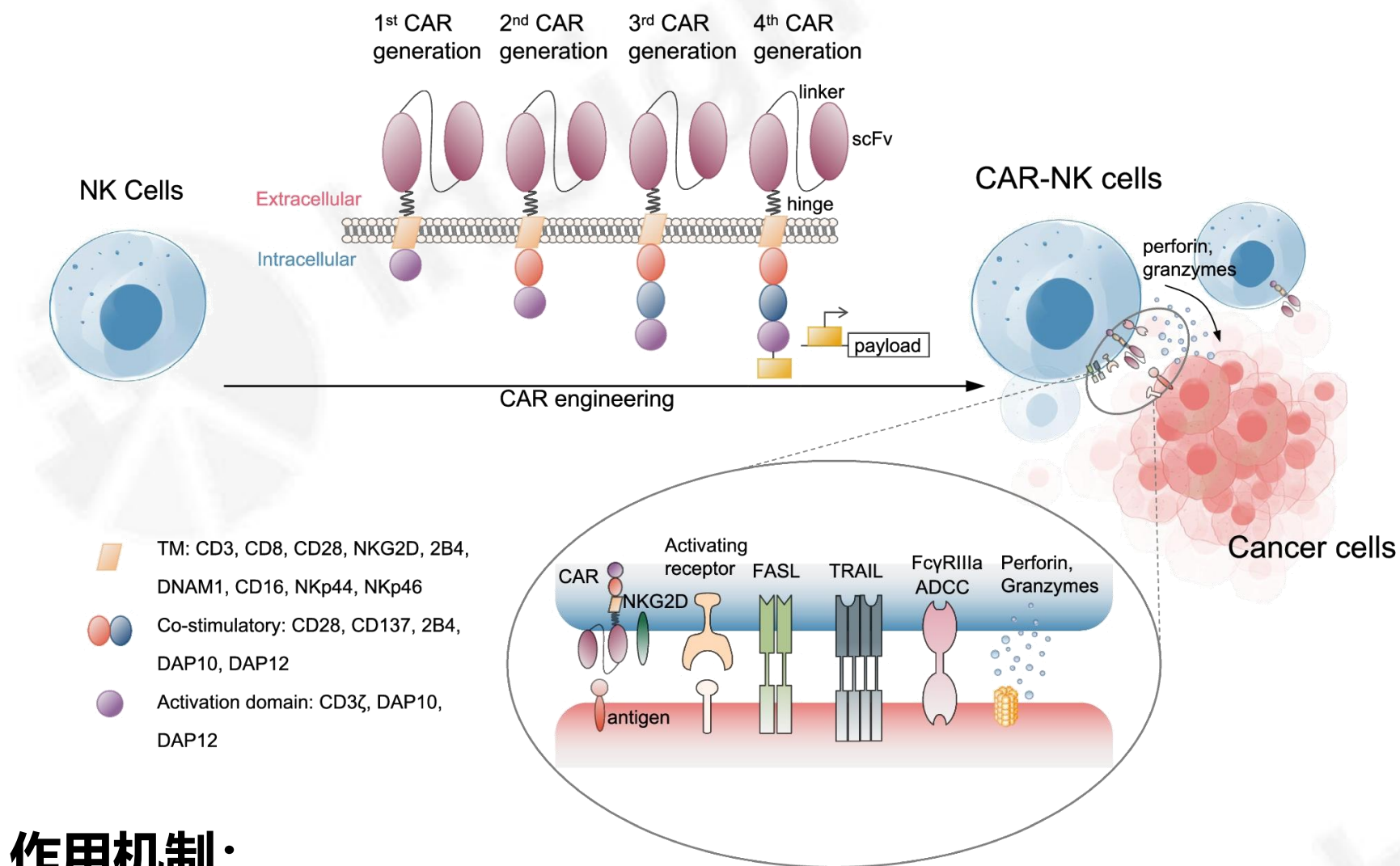
- 编码成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 的 CAR 的 mRNA 装载在靶向CD5 的 LNP 中
- 注射 48h 后，检测到 FAP CAR-T细胞 (17.5%~24.7%)
- 两周后，观察到治疗小鼠的心脏功能显著改善



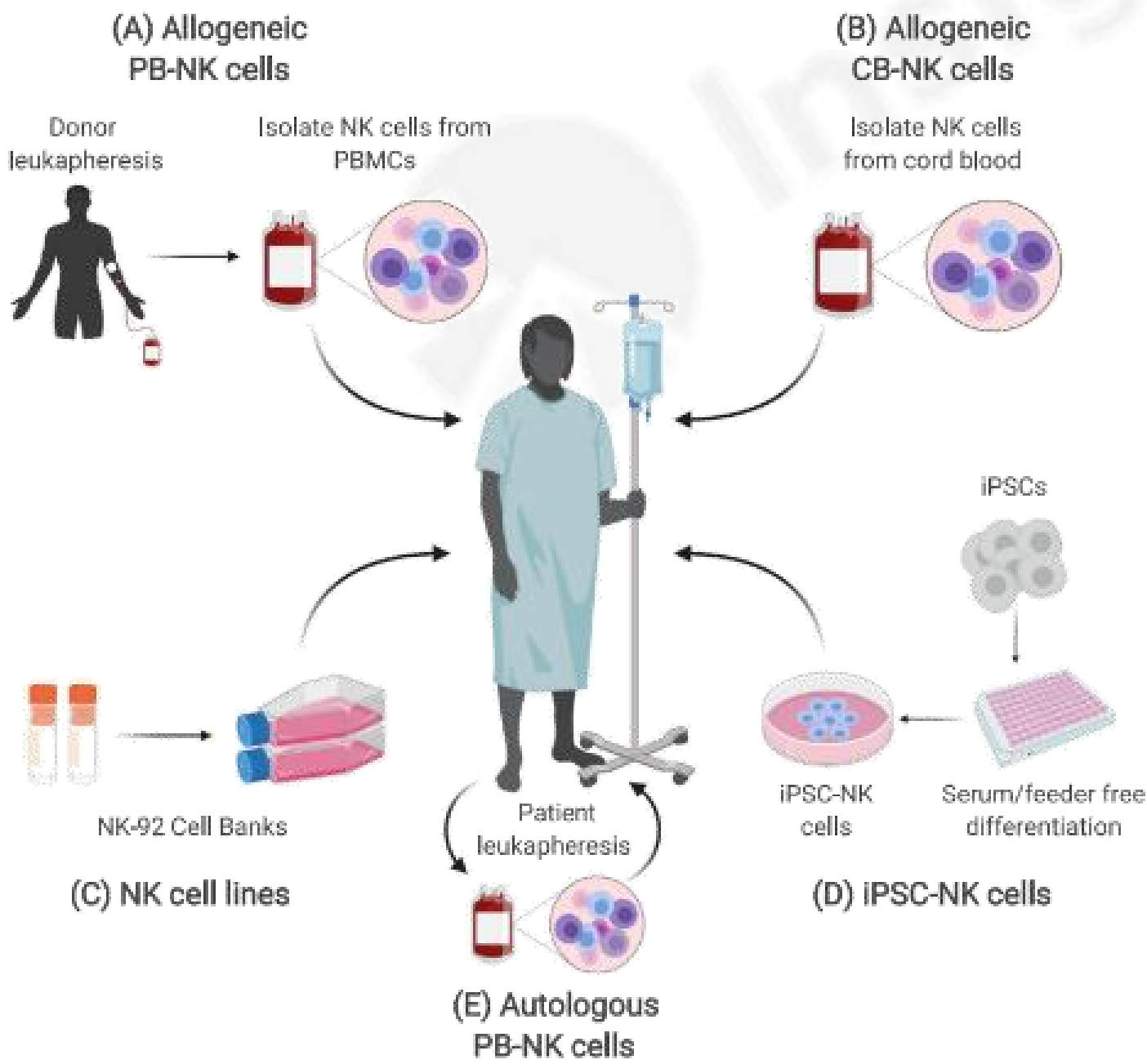
“现货型” CAR-NK 疗法有望解决可及性痛点

- NK 细胞制备途径广泛、成本低：可以从外周血（PB）、脐带血（UCB）、诱导多能干细胞（iPSC）及 NK-92 细胞系等多渠道获取；
- CAR-NK 更有利于成为“现货型”免疫细胞疗法产品，实现大规模产业化应用，兼具治疗费用低的优点；
- NK 细胞在体内的持续时间较短，CAR-NK 安全性更高，可降低移植物抗宿主病 (GvHD)，细胞因子释放综合征 (CRS) 风险。

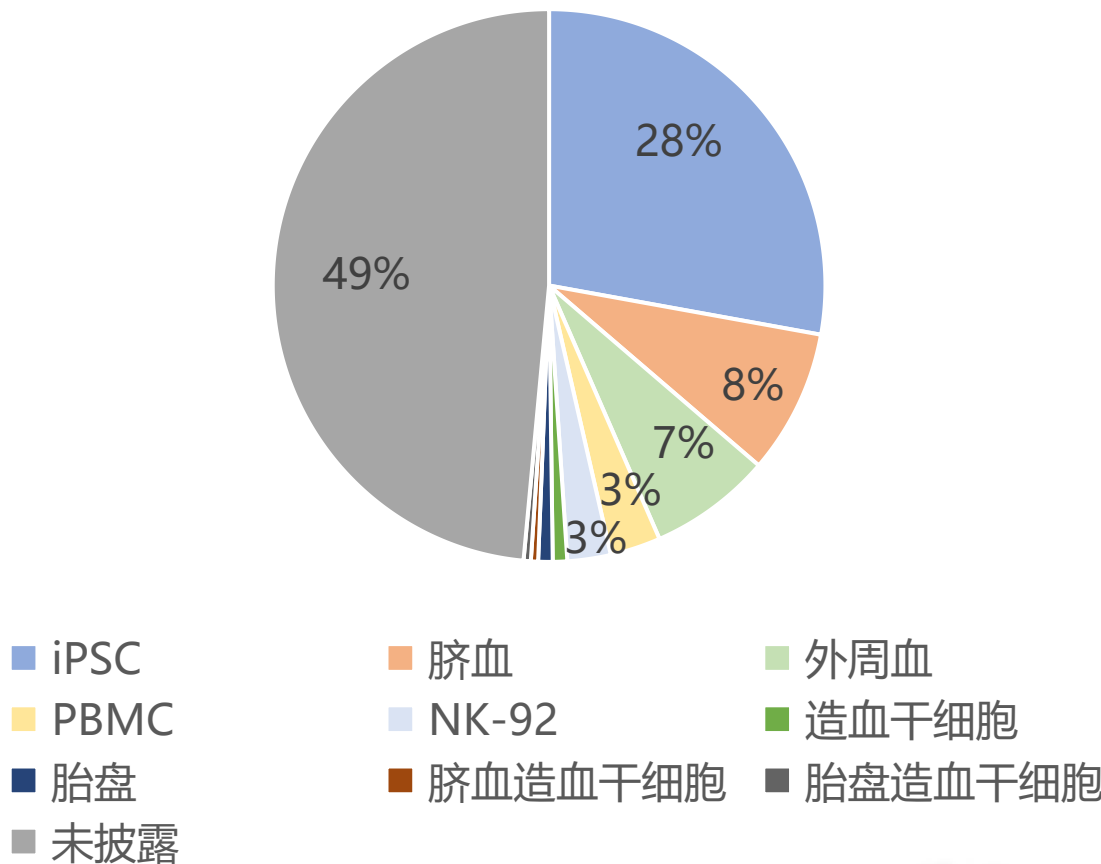
CAR-NK 机制及技术概览图



NK 细胞来源渠道及特点



CAR-NK 在研项目细胞来源统计



作用机制：

- 释放含穿孔素和颗粒酶的细胞质颗粒；
- 释放细胞因子，如 IFN-γ、TNF-α 等诱导肿瘤细胞凋亡；
- ADCC 效应

CAR-NK 技术迭代历程

技术迭代	特点
第一代	一个合成的细胞外受体、一个跨膜域和一个细胞内信号域
第二代	一个细胞内共刺激结构域，共刺激分子来源于 CD28 家族、TNFR 家族或 SLAM 相关受体家族
第三代	在第二代技术上增加细胞内共刺激结构域
第四代	“武装” CAR，加入分子有效载荷

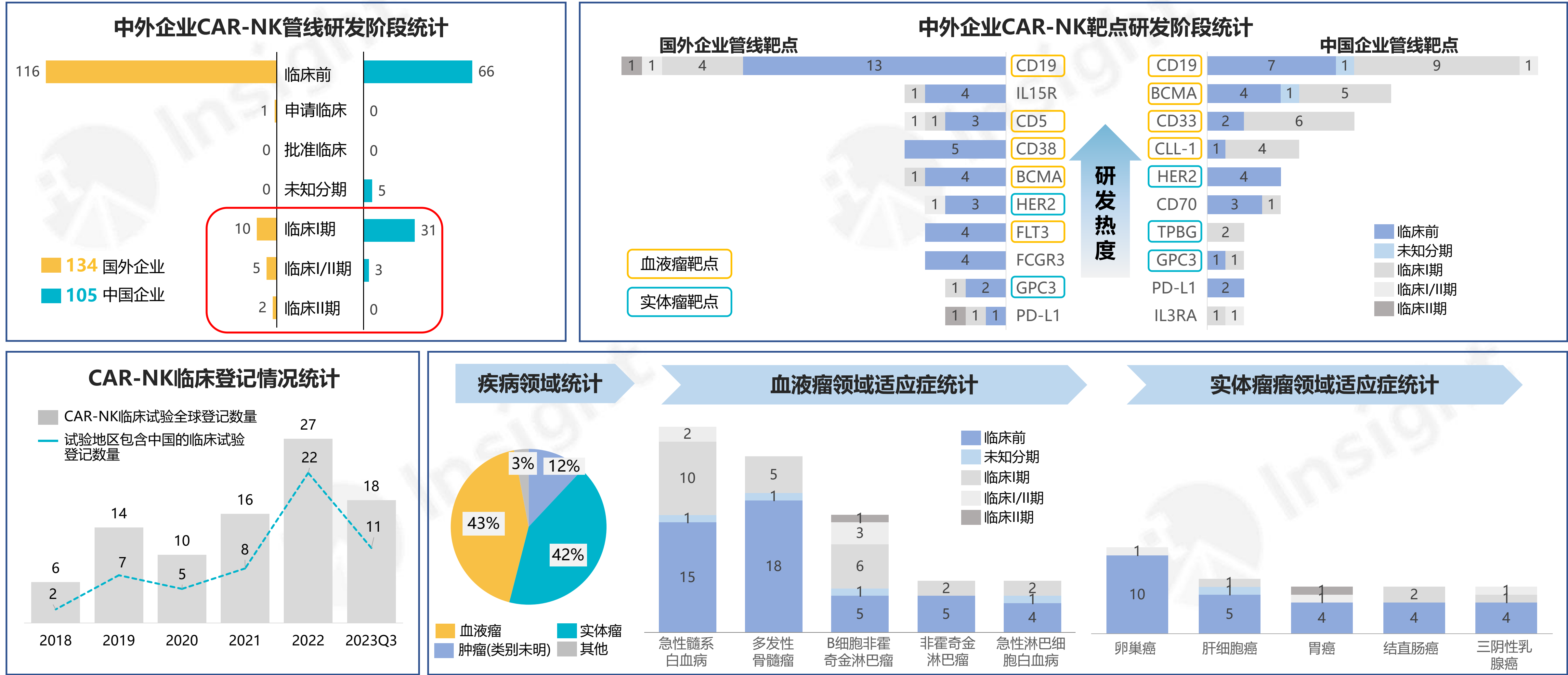
iPSC-NK 是目前研发的主流

- 与 PB-NK 或 UCB-NK 相比，iPSC 来源具有克隆生长、高扩增及体外分化的能力，能生产出大量均质 NK 细胞
- 结合了原代 NK 细胞和 NK-92 细胞系的优势，具有高杀伤效力，且冷冻保存后也能在体内持续扩增

细胞来源	外周血 (PB)	脐带血 (UCB)	NK-92 细胞系	诱导多能干细胞 (iPSC)
优势	• 安全性高 • 杀伤活力强	• 易于获取 • 增殖能力强	• 增殖能力强 • 耐低温保存	• 均质化程度高 • 易于体外扩增 • 接近原代 NK 细胞表型
劣势	• 获取难度高 • 难以体外扩增	• 均一性较差 • 未完全分化杀伤活力弱	• 低 ADCC 效应 • 需辐照处理，持久性较弱	• 分化技术难度高 • 安全性待验证

CAR-NK 国内研发热度高，血液瘤、实体瘤热度一致

- CAR-NK 处于快速发展阶段，中国企业热度高，临床 I 期管线占比高，近两年全球临床试验登记数量升高
- 研发靶点中外布局有部分重合，血液瘤领域 CD19、BCMA 热度高，实体瘤领域集中在 HER2、GPC3 等靶点
- CAR-NK 适应症大部分为肿瘤领域，血液瘤和实体瘤占比一致，血液瘤适应症进展较快，实体瘤适应症种类更丰富



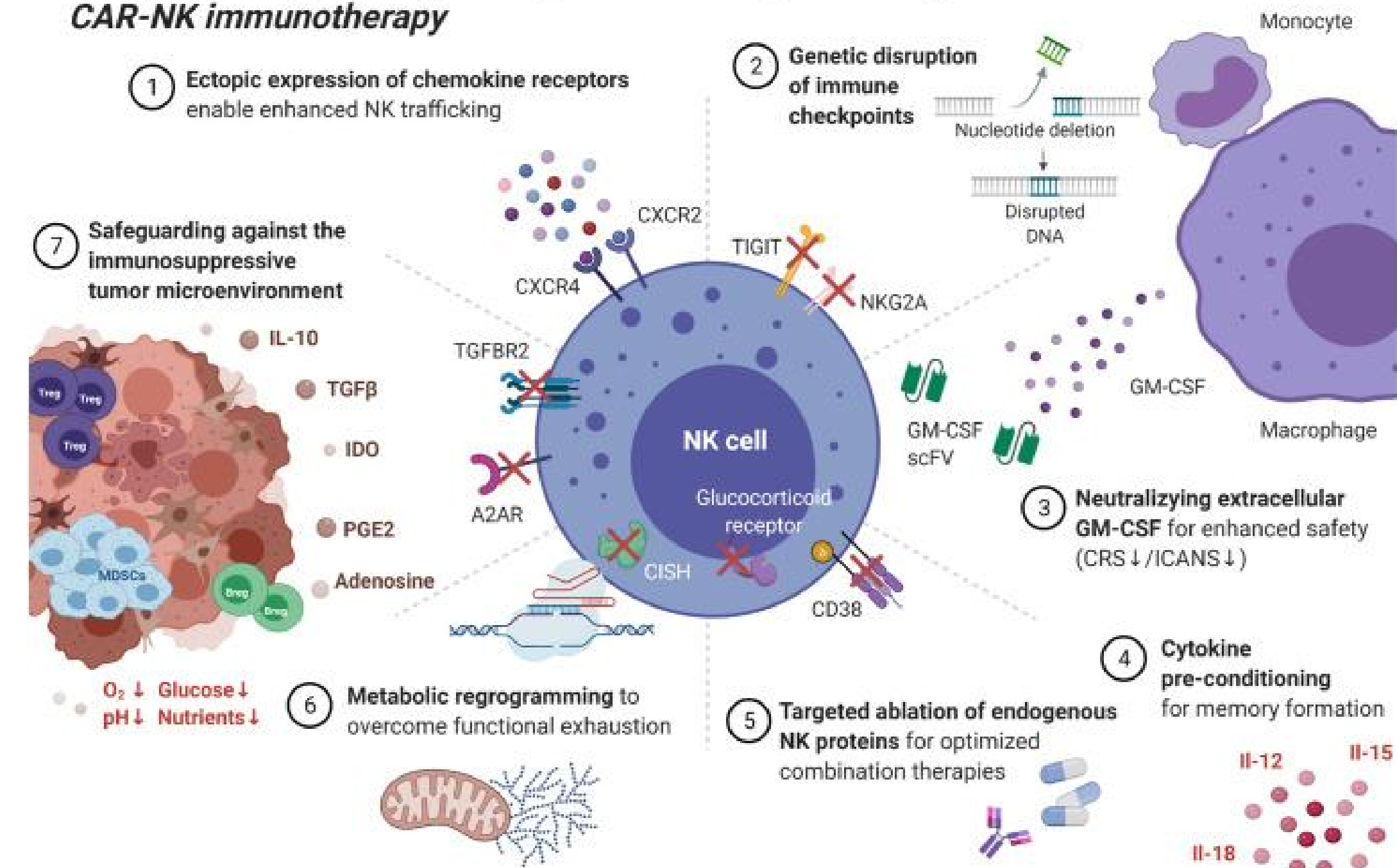
注：数据来源于 Insight 数据库全球新药模块，截止2023.10.08，仅统计积极项目，中外合作开发项目重复统计

多重基因修饰提高有效性是下一代 CAR-NK 发展新思路



- 多重基因修饰 CAR-NK 能克服 NK 细胞功能衰竭、自相绞杀、细胞毒性低、肿瘤免疫环境抑制等不足，提高有效性

Multiplexed engineering strategies for building the next-generation of CAR-NK immunotherapy



提高 CAR-NK 有效性的多重改造策略

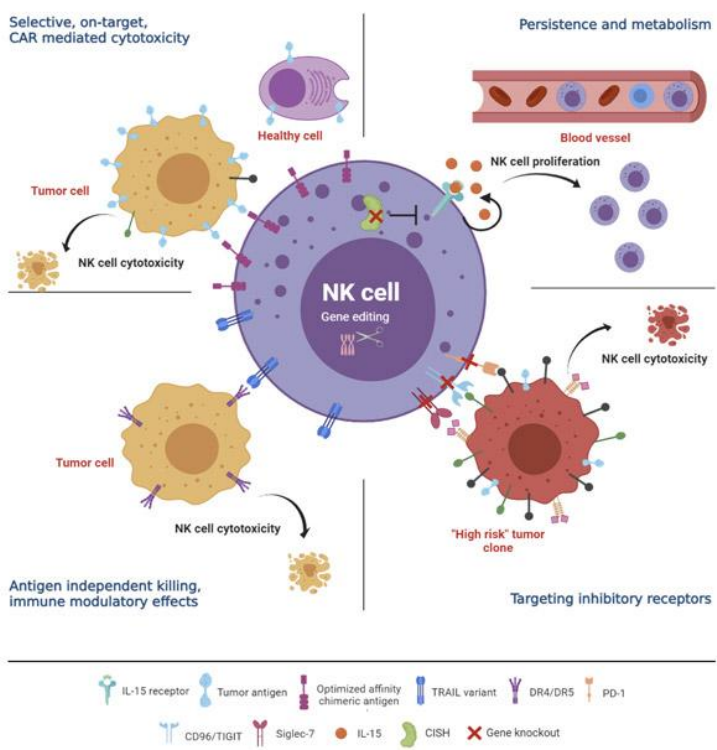
- 异位表达趋化因子受体增强 NK 细胞的**运输和浸润肿瘤**的能力
- 敲除 NK 免疫功能负调节因子基因/干预代谢途径**克服功能衰竭**
- 敲除表面和细胞内分子防止自相残杀或免疫抑制来调节 NK 细胞进行**联合治疗**
- 抑制性受体的靶向基因消融保护 CAR-NK 细胞对抗免疫抑制性肿瘤微环境

代表性企业



- 表达 CD16 Fc 受体增强 NK 细胞介导的 ADCC;
- 表达 IL-15 受体融合体提高 NK 细胞持久性;
- 敲除 CD38 以减少 NK 细胞自相残杀

FT-576	FT-522
- I 期临床试验(NCT05182073) - 中期结果显示单用或与达雷妥尤单抗 (CD38靶向) 联合给药安全性、耐受性良好，无 CRS、神经毒性或 GvHD	- I 期临床试验 (NCT05950334) - 与利妥昔单抗联合用药用于非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤的二线治疗



CRISPR/Cas9+LNP递送技术 (Intellia)

- 敲除 CISH 基因，干预代谢途径，克服功能衰竭
- 敲除抑制性受体对抗免疫抑制性肿瘤微环境
- TRAILv 诱导肿瘤细胞凋亡，阻断 IL-6 克服肿瘤微环境抑制
- ONK-102、ONK-104 和 ONK-103 处于临床前阶段

注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网，Pubmed

04

总结与展望

1. 免疫细胞疗法已发展成肿瘤治疗最有效策略之一

随着技术发展和政策完善，全球免疫细胞疗法进入蓬勃发展阶段，交易事件频发、研发热度不减，中国免疫细胞疗法起步晚，自2016年后成为免疫细胞临床试验主要开展地区，发展迅猛，有望赶超，未来可期。目前，CAR-T 已经进入成熟发展阶段，TIL、TCR-T 近年有望冲线，CAR-NK、CAR-M 等新兴疗法有望成为下一主流。

2. 安全问题仍需关注，疗效仍有上升空间

仅今年，发生了多起FDA因 CAR-T 细胞疗法治疗死亡和严重不良应而暂停临床试验，免疫细胞细胞因子风暴和脱靶毒性带来的安全性问题仍需引起重视，安全开关和逻辑门控策略可更精准调控杀伤活性，降低误伤概率；免疫细胞疗法仍存在持久性和增殖能力差，武装、多靶等突围策略应运而生。新兴技术平台不断助力免疫细胞疗法迭代，创新企业有望拿到免疫细胞疗法更优解。

3. 攻克实体瘤为下一里程碑

免疫细胞疗法在血液肿瘤取得突破性胜利，但在实体瘤中发力不足，全球共11款免疫细胞疗法获批上市，10款皆用于血液肿瘤。实体瘤在癌症中占比超过90%，临床需求远未得到满足。突破实体瘤靶点缺乏和特殊肿瘤微环境的困境，关键仍是寻找差异化靶点及创新策略。目前，TIL 广谱抗实体瘤、TCR-T 不受细胞表面抗原的限制，皆有申请上市项目，有望突破实体瘤限制。

4. 通用型免疫细胞疗法是未来主流

目前已上市和申请上市的免疫细胞疗法，细胞均来源于自体。自体细胞疗法，细胞来源受限，价格昂贵，极大的限制了临床应用。通用型细胞疗法细胞来源广范，可规模化预先生产，缩短治疗周期，降低生产成本。而通用型免疫细胞疗法的最大局限免疫原性，可通过多种基因编辑手段或非免疫原性细胞亚型解决，临床安全有效获得验证。

细胞治疗(4758)

细胞类型(4741)

细胞来源(2300)

自体/异体(3131)

是否基因修饰(3670)

基因递送方式(1056)

基因编辑技术(216)

in vivo细胞治疗(32)

成分类别
全新上线

更丰富的细胞类型

细胞类型(4741)

T细胞(2540)

TIL细胞(100)

NK细胞(446)

DC细胞疗法(204)

巨噬细胞(38)

CIK细胞疗法(20)

CAR-其他细胞(37)

干细胞治疗(856)

体细胞(222)

其它细胞治疗(175)

细胞治疗-暂未确定类别(129)

细胞来源一目了然

细胞来源(2300)

iPSC(298)

外周血(744)

PBMC(371)

骨髓(199)

干细胞(14)

造血干细胞(28)

间充质干细胞(6)

基因编辑技术早知道

基因编辑技术(216)

CRISPR(169)

TALEN(23)

ZFN(5)

ARCUS(4)

碱基编辑(15)

更细化的项目信息

自体/异体(3131)

自体(1762)

异体(1369)

是否基因修饰(3670)

是(3019)

否(651)

更有IDM数据监控系统、靶点分析特色新模块

目标赛道（如CGT）项目新增/进展定期监控

IDM 数据动态监控

当前共 17 条变化数据

状态: 新增 进展 非进展 数据动态监控说明

项目最高状态变化 适应症在研状态变化 临床登记号变化 CDE受理号变化 项目全部变化

时间范围: 2023-09-30 至 2023-10-30 变化数据 无变化数据 自定义列 导出表格 监控项目

项目信息	全球变化状态	中国内地变化状态	境外变化状态	变更信息
项目名称: IC9-CARCSFG4-T (Bellicum) 研发机构: Bellicum Pharmaceuticals 成分类别: CAR-T 靶点: CSFG4	新状态: 2023-10-13 公示II期临床 美国 适应症: 头颈部鳞状细胞癌	新状态: 2023-10-13 公示II期临床 美国 适应症: 头颈部鳞状细胞癌		
项目名称: CD19靶向CAR-T(University of Sao Paulo) 研发机构: University of Sao Paulo 成分类别: CAR-T 靶点: CD19	新状态: 2023-10-04 公示II期临床 [全部地区] 适应症: 非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病	新状态: 2023-10-04 公示II期临床 [全部地区] 适应症: 非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病		
项目名称: HER2靶向CAR-T(首药生物) 研发机构: 上海首药生物科技有限公司、中国医科大学 成分类别: CAR-T 靶点: HER2	新状态: 2023-10-20 公示II期临床 中国 适应症: 实体瘤	新状态: 2023-10-20 公示II期临床 中国 适应症: 实体瘤		
项目名称: CLDN18.2/PD-L1双靶向CAR-T (四川大学) 研发机构: 四川大学 成分类别: CAR-T 靶点: CLDN18.2, PD-L1	新状态: 2023-10-03 公示II期临床 中国 适应症: 实体瘤	新状态: 2023-10-03 公示II期临床 中国 适应症: 实体瘤		
项目名称: NT4010 研发机构: NeolmmuneTech 成分类别: CAR-T 靶点: -	新状态: 2023-10-27 临床前 适应症: 实体瘤			

从研发阶段/拥挤程度/风险程度筛选潜力靶点及竞争分析

靶点分析 / 101

成分类别: CAR-T AND 多靶点类型: 双靶点类 OR 多靶点类 清空全部 收藏条件

数据列表 可视化分析 内网数据设置 当前条件范围的项目数据 当前靶点的全部项目数据 自定义列

靶点	中国内地最高进度	境外最高进度	项目总数	中国内地最高进度时间	境外最高进度时间	项目积极状态比例	积极项目比例	临床结果状态比例
CD19 x CD22	临床III期	临床III期	52	2020-08-31	2017-03-03	45 2 5	86%	12
BCMA x CD19	临床III期	临床III期	20	2021-06-13	2023-04-18	14 1 5	70%	5
CD19 x CD28	暂无进度	临床III期	1		2007-12-21	1 5	100%	
CD19 x CD20	临床III期	临床III期	34	2017-03-26	2017-12-07	25 9	73%	8
EGFR x EGFRvIII	临床III期	暂无进度	2	2023-04-18		1 1	50%	
EGFRvIII x IL13RA2	临床III期	临床前	2	2023-04-18	2023-04-17	2	100%	

11 月 10 日上午 10 点 更多疑问在线直播解读

声明

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

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

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



欢迎扫码预约