

实体瘤免疫细胞疗法的 全球竞争格局分析

—— • 2024.04 • ——

目录

Contents

1

实体瘤免疫细胞疗法的竞争格局分析

研发阶段分布、靶点分布、临床试验登记、适应症分布

2

实体瘤免疫细胞疗法的医药交易分析

投融资趋势、医药交易数量、交易重点事件

3

免疫细胞疗法在实体瘤中的突破与前沿探索

TIL、TCR-T、CAR-T、CAR-NK、CAR-M

4

总结与展望

1

实体瘤免疫细胞疗法的竞争格局分析

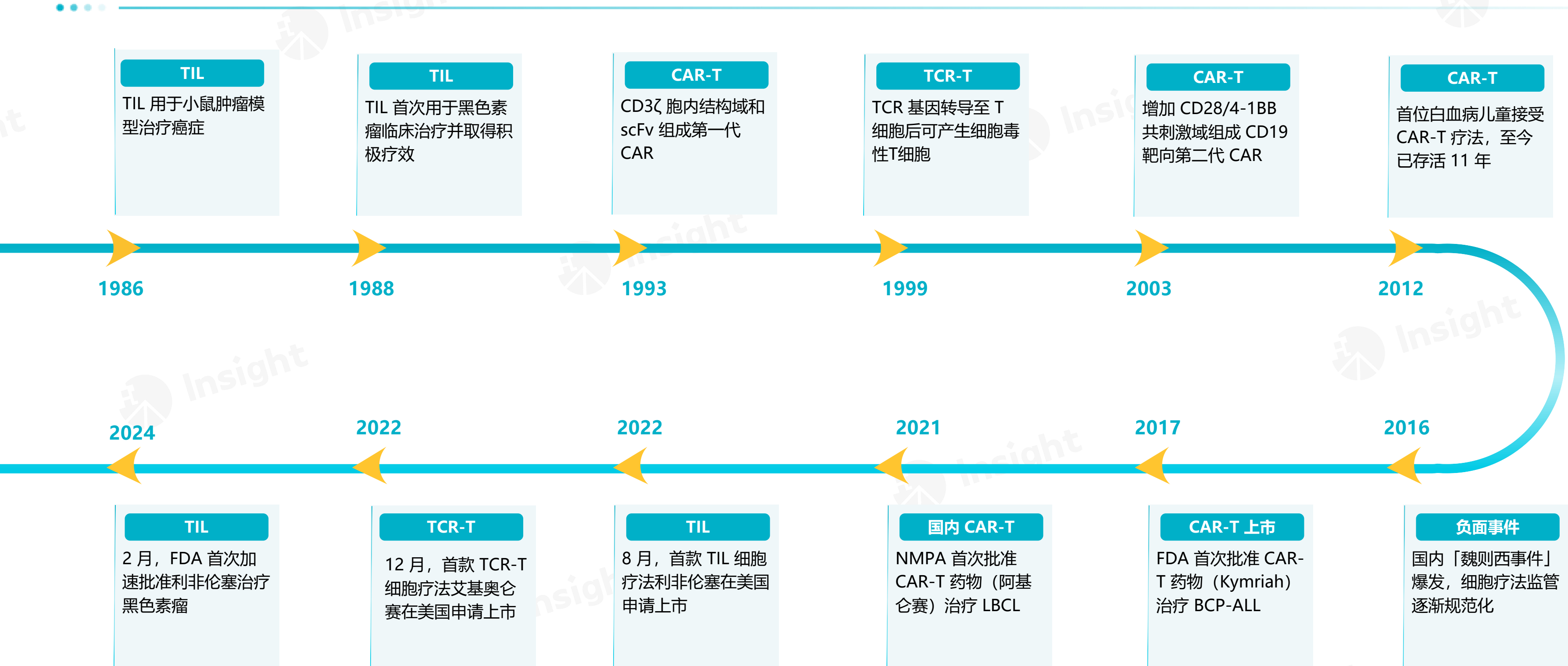
研发阶段分布

靶点分布

适应症分布

临床试验登记

免疫细胞疗法发展历程



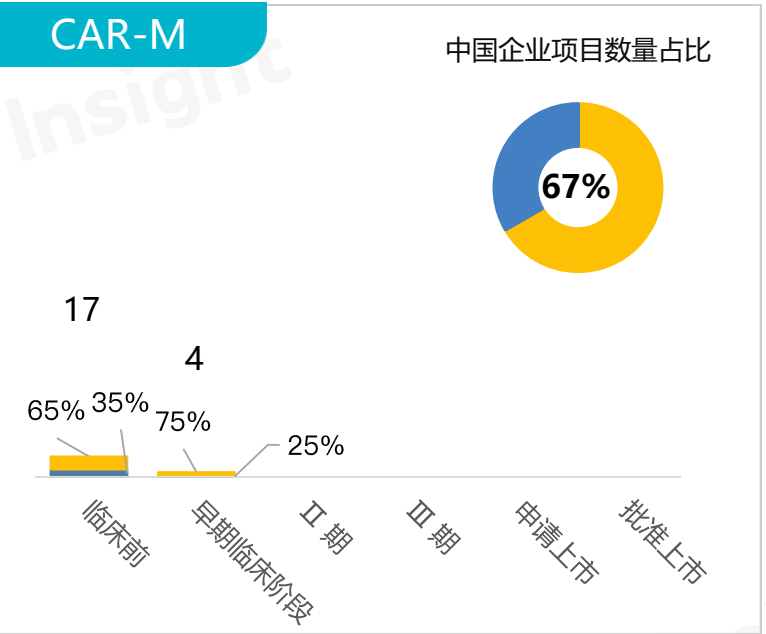
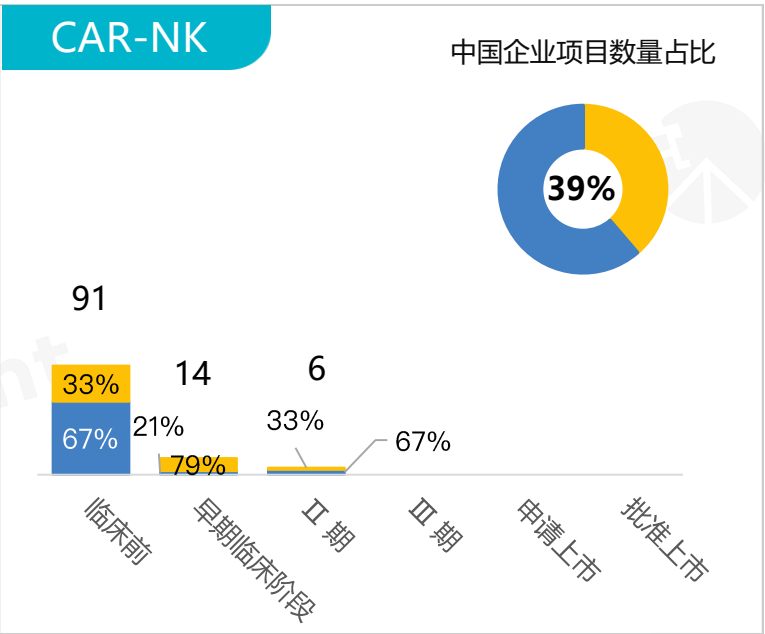
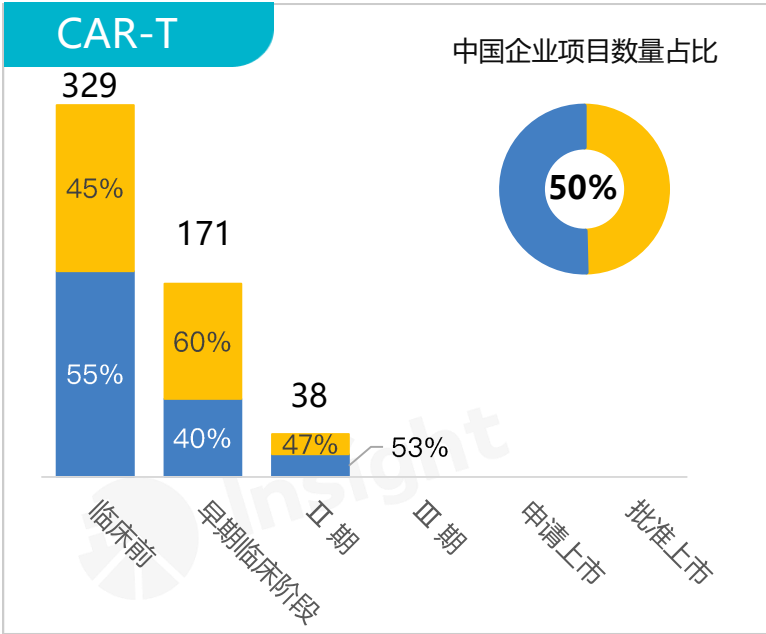
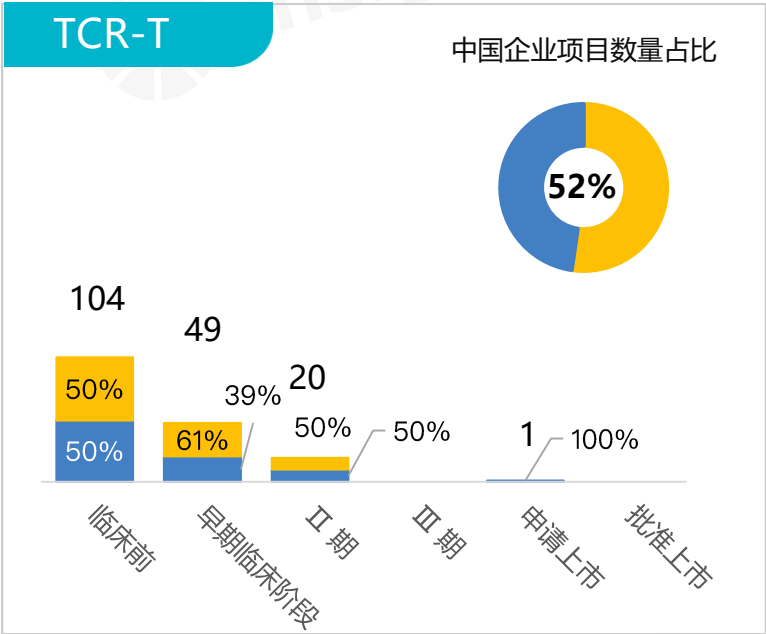
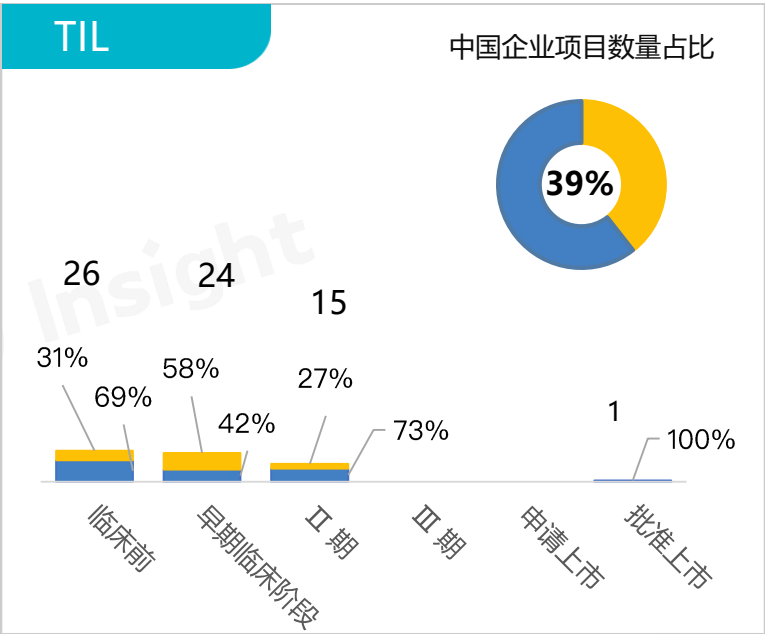
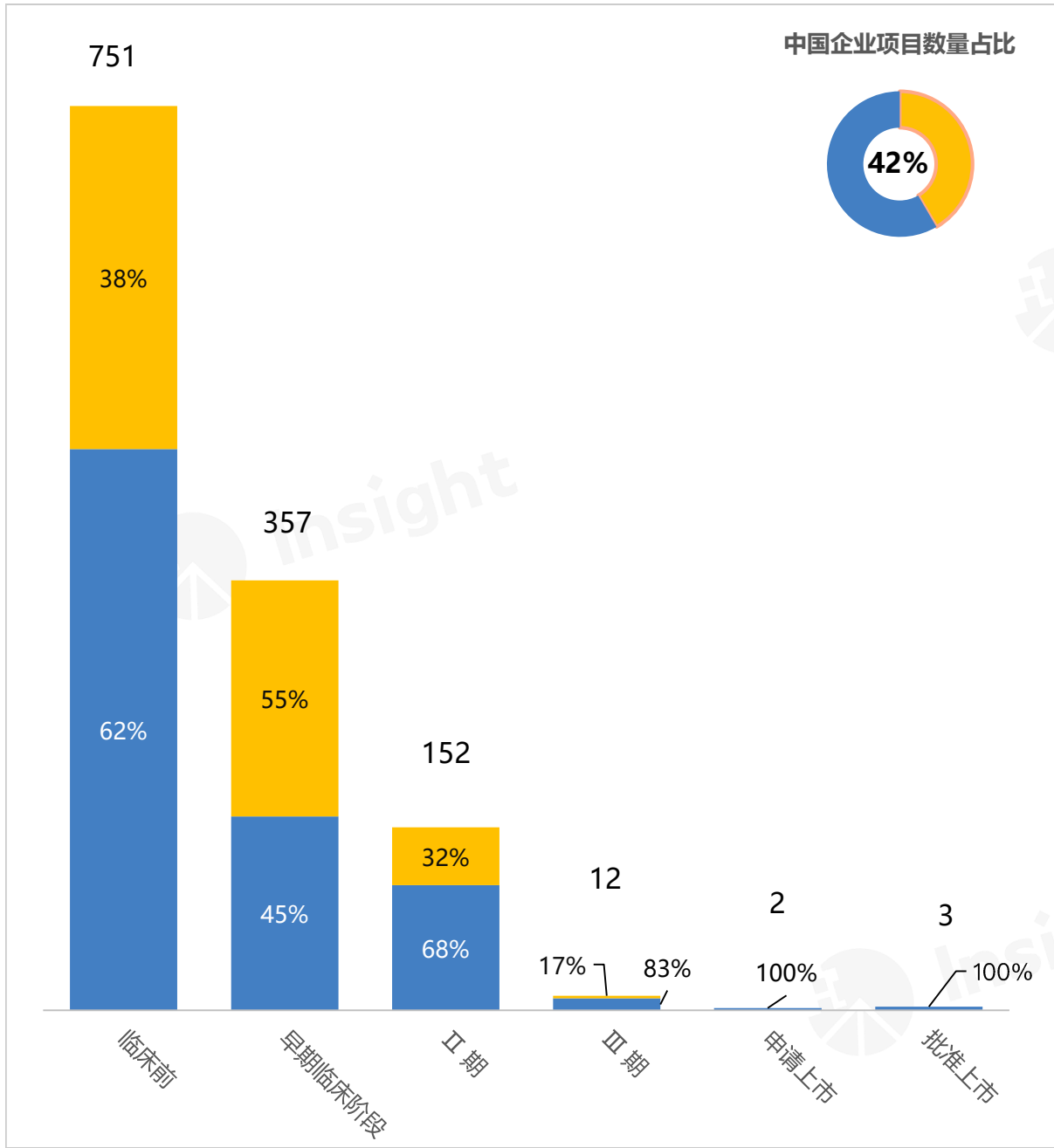
注：数据来源于 Insight 数据库

国内实体瘤免疫细胞疗法集中在临床前和早期临床阶段，尚未有品种进入申请上市阶段；国内 TCR-T、CAR-T 和 CAR-M 的管线占比均超 50%，TIL 和 CAR-NK 的管线占比近 40%

■ 中外企业实体瘤免疫细胞疗法的全球研发阶段分布

■ 中外企业代表性实体瘤免疫细胞疗法的全球研发阶段分布

■ 中国企业项目数量 ■ 境外企业项目数量

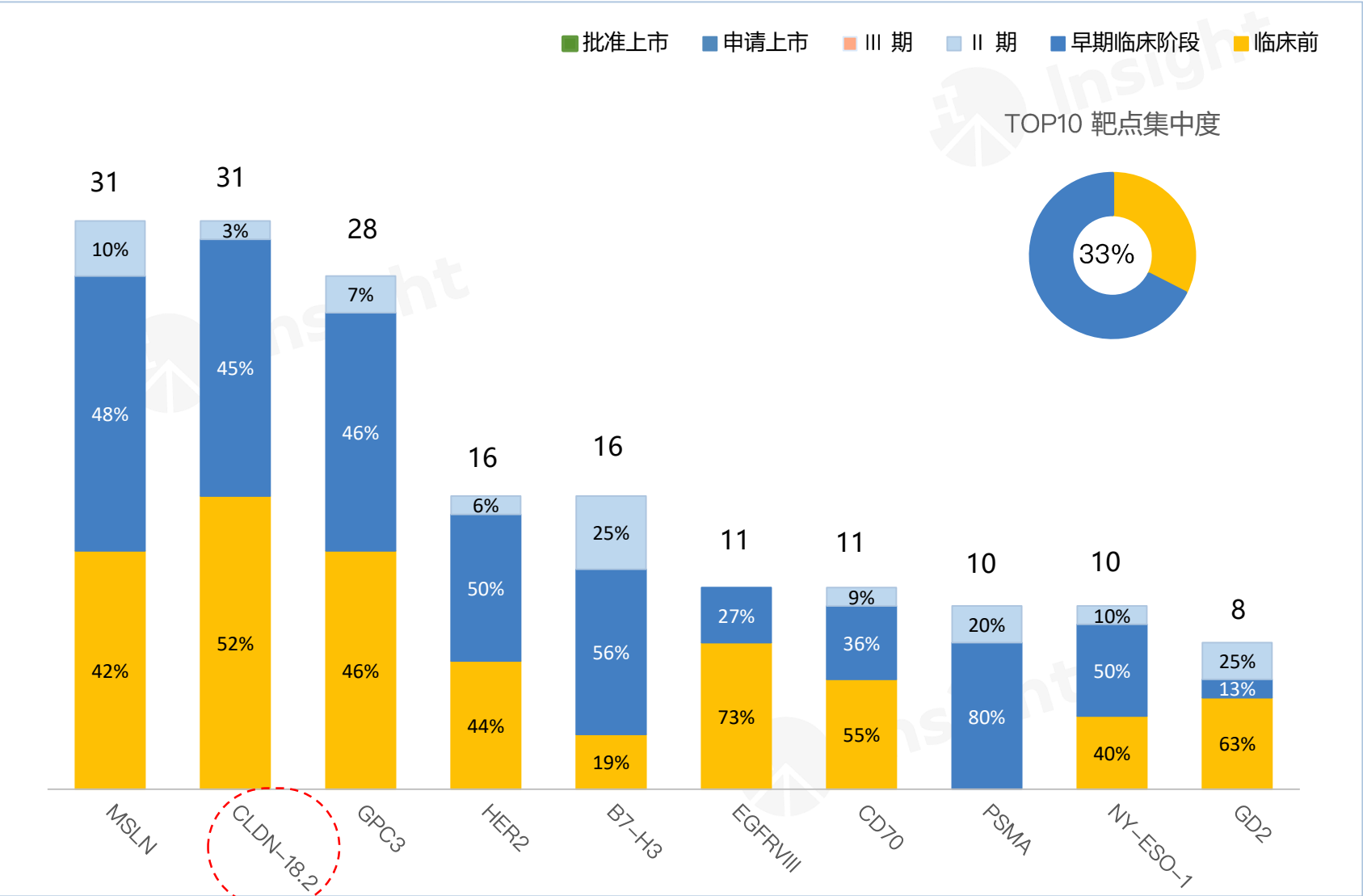


注：数据来源于 Insight 数据库，只统计项目为积极的实体瘤免疫细胞疗法；申报/获批临床、I 期临床、临床未知分期并入早期临床阶段，I / II 期并入 II 期，II / III 期并入 III 期统计；中外合作开发项目重复统计；数据统计截止 2024.03.01

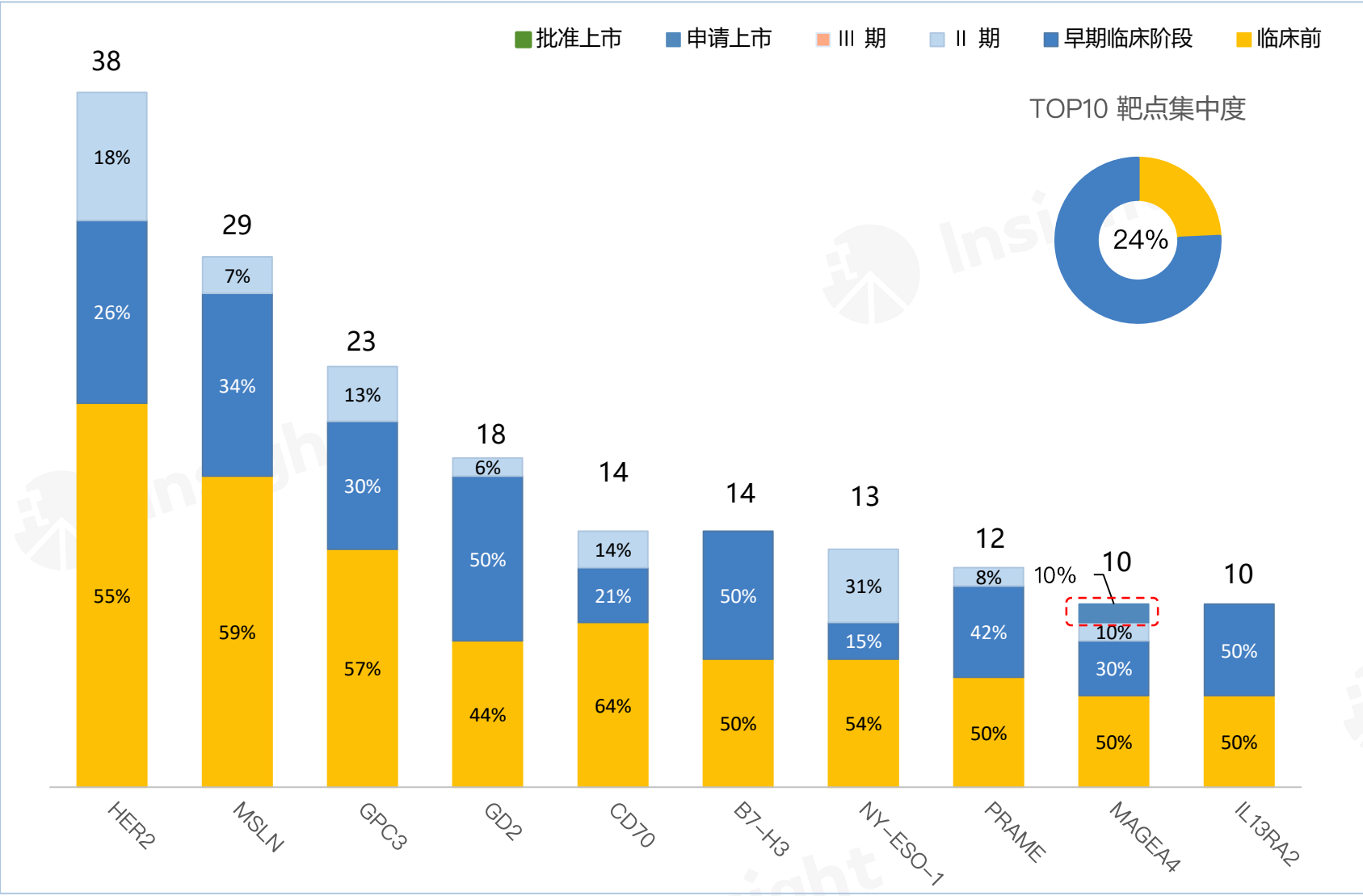
中国企业实体瘤免疫细胞疗法的靶点主要集中于 MSLN、CLDN-18.2 和 GPC3，而境外企业实体瘤免疫细胞疗法的靶点主要集中于 HER2、MSLN 和 GPC3；中国 TOP10 靶点集中度更高

- TOP10靶点中，中国企业差异化布局了 CLDN 18.2，与中国胃癌发病率仅次于肺癌和乳腺癌，而 CLDN 18.2 在胃癌中高表达有关
- 中国企业在研管线为 529 个，TOP 10 靶点的集中度为 33%；境外企业在研管线为 746个，TOP 10 靶点的集中度为 24%

■ 中国企业实体瘤免疫细胞疗法 TOP10 靶点的研发阶段分布



■ 境外企业实体瘤免疫细胞疗法 TOP10 靶点的研发阶段分布

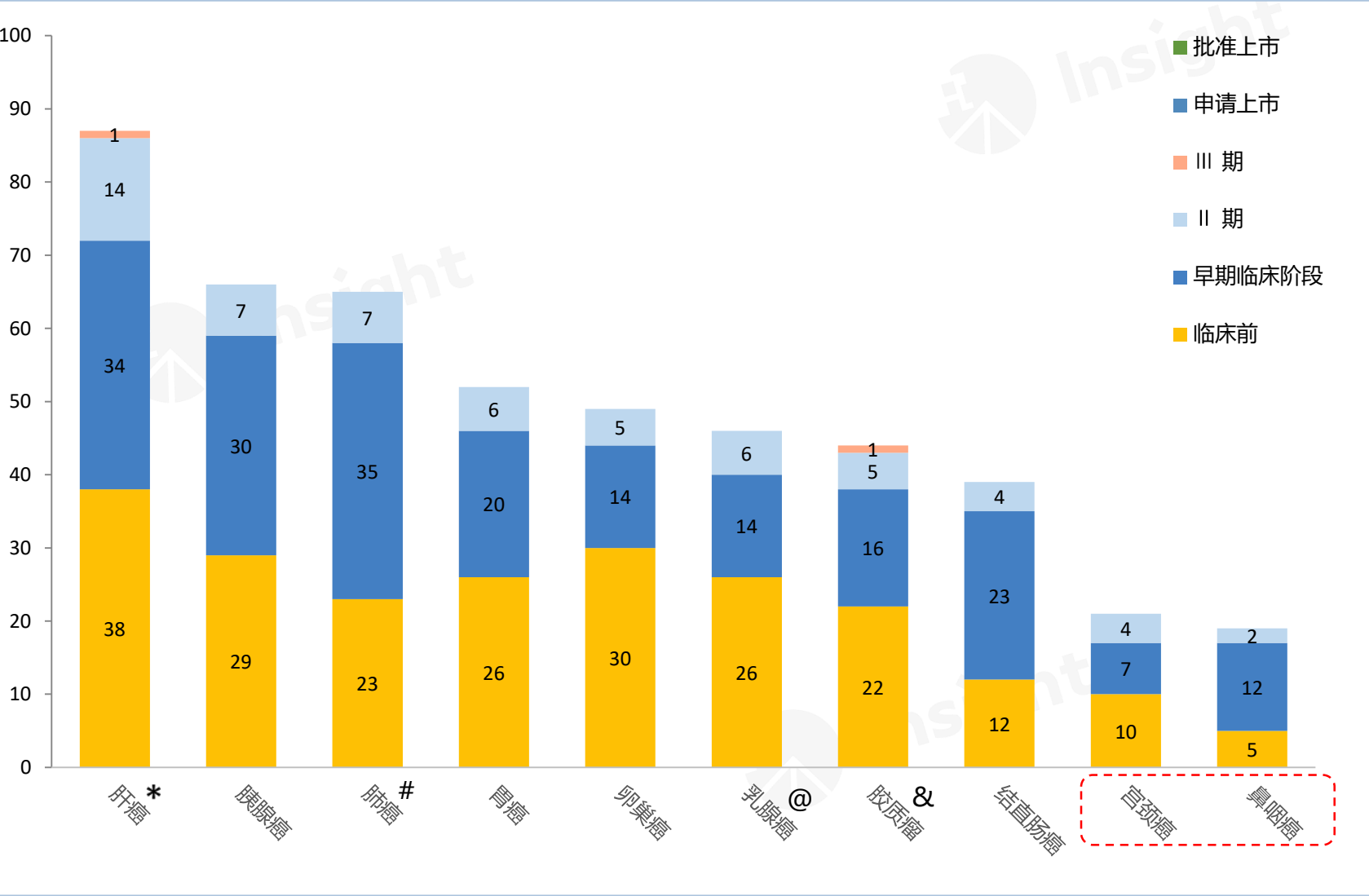


注：数据来源于 Insight 数据库，只统计项目为积极的实体瘤免疫细胞疗法；申报/获批临床、I 期临床、临床未知分期并入早期临床阶段，I /II 期并入 II 期，II/III 期并入 III 期统计；中外合作开发项目重复统计；数据统计截止 2024.03.01

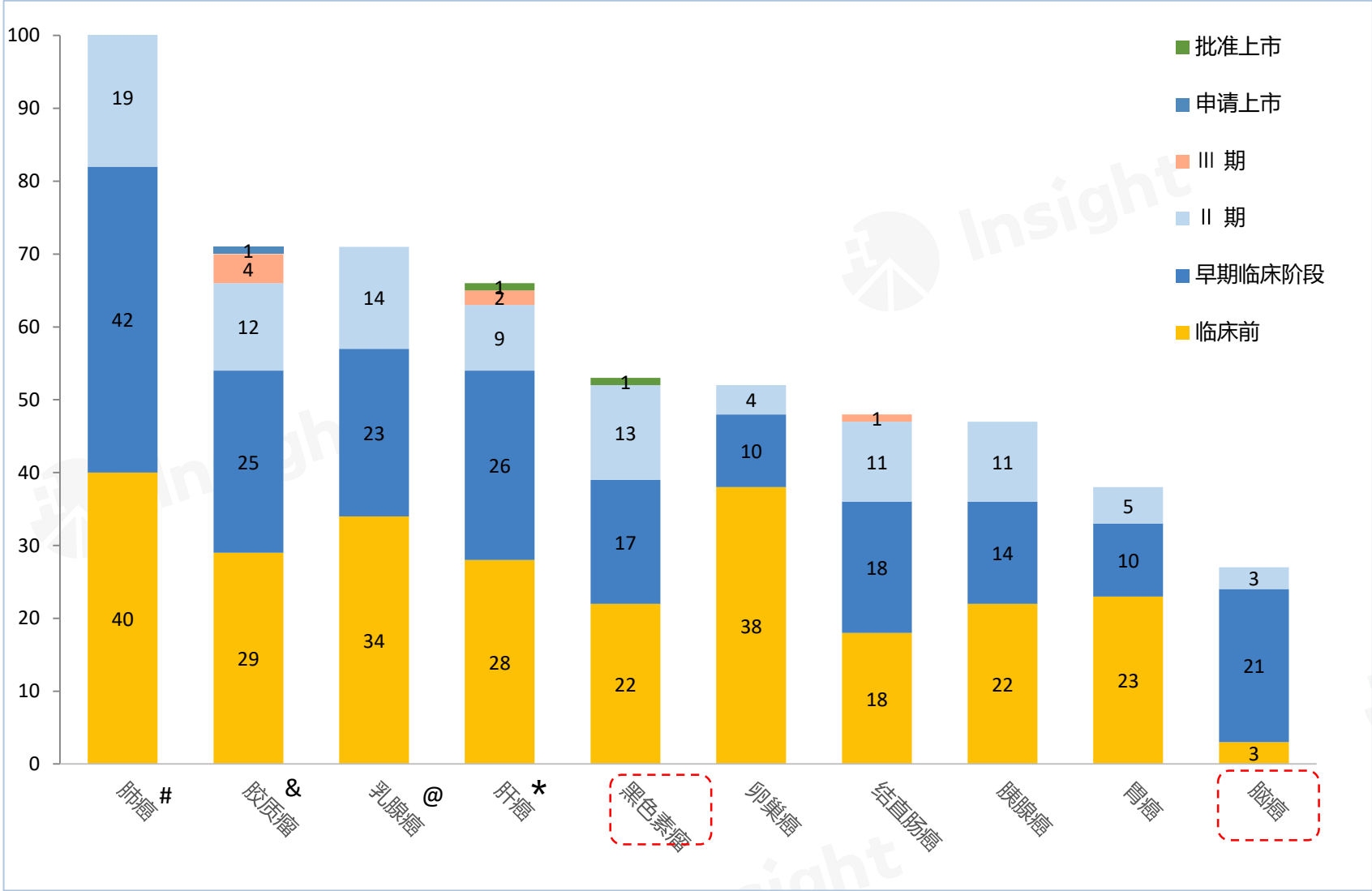
中国企业和境外企业实体瘤免疫细胞疗法的细分适应症类型有一定差异，且侧重有所不同

- TOP10 适应症中，中国企业适应症主要集中在肝癌、胰腺癌、肺癌、胃癌，境外企业适应症主要集中在肺癌、胶质瘤、乳腺癌、肝癌，黑色素瘤也是境外企业重点布局的适应症
- 整体来看 TOP10 适应症中，中外企业相比，中国企业处于早期临床阶段占比更高，而境外企业处于 II 期及以上阶段项目占比更高

■ 中国企业实体瘤免疫细胞疗法 TOP10 适应症的研发阶段分布



■ 境外企业实体瘤免疫细胞疗法 TOP10 适应症的研发阶段分布

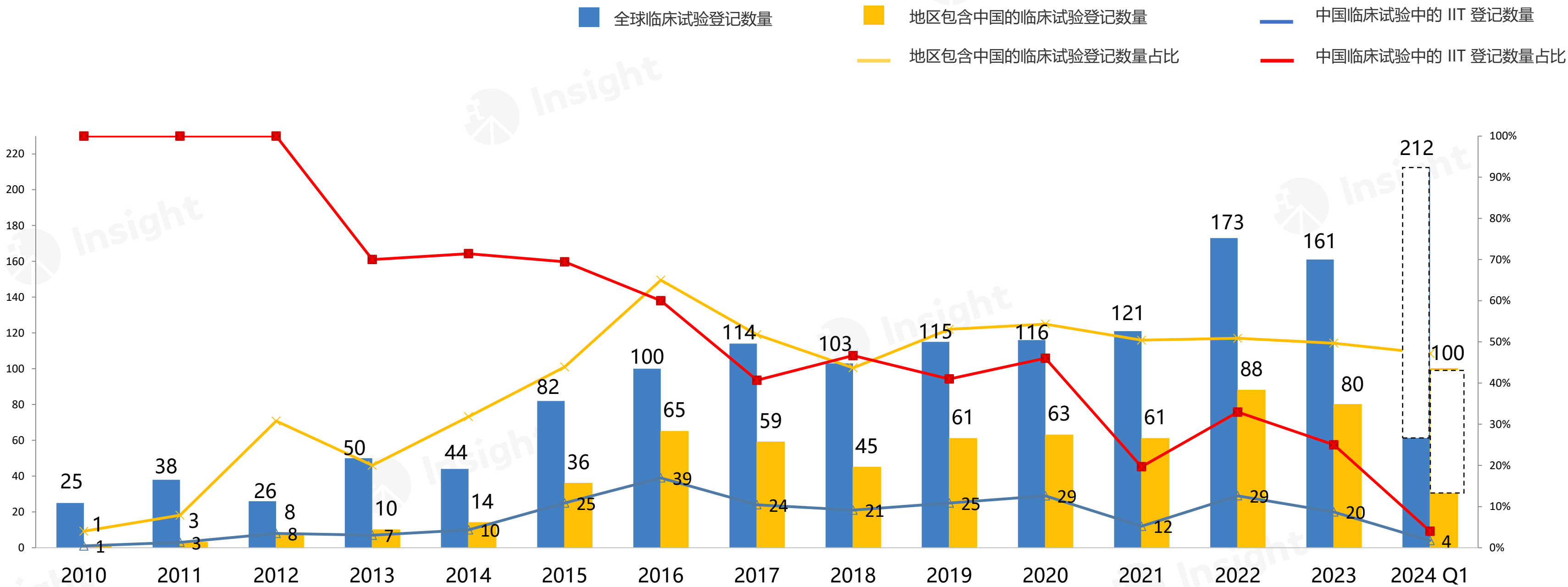


注：数据来源于 Insight 数据库，只统计项目为积极的实体瘤免疫细胞疗法；申报/获批临床、临床中（分期未知）、I 期临床并入早期临床阶段，I / II 期并入 II 期，II / III 期并入 III 期统计；*包含个肝细胞癌，#包含非小细胞肺癌，@包含三阴性乳腺癌，&包含胶质母细胞癌，中外合作开发项目重复统计；数据统计截止 2024.03.01

从 2010 年起，全球实体瘤免疫细胞疗法临床登记数量呈整体增长趋势，中国从2016年起成为试验主要开展地区

2010 年至今实体瘤免疫细胞疗法临床试验登记统计

截止2024.Q1，全球共 1313 项临床试验登记； 611 项试验地区包含中国地区，占比达 46.5%



注：数据来源于 Insight 数据库，数据统计截止2024.03.01，虚线代表2024年预估趋势

2

实体瘤免疫细胞疗法的医药交易分析

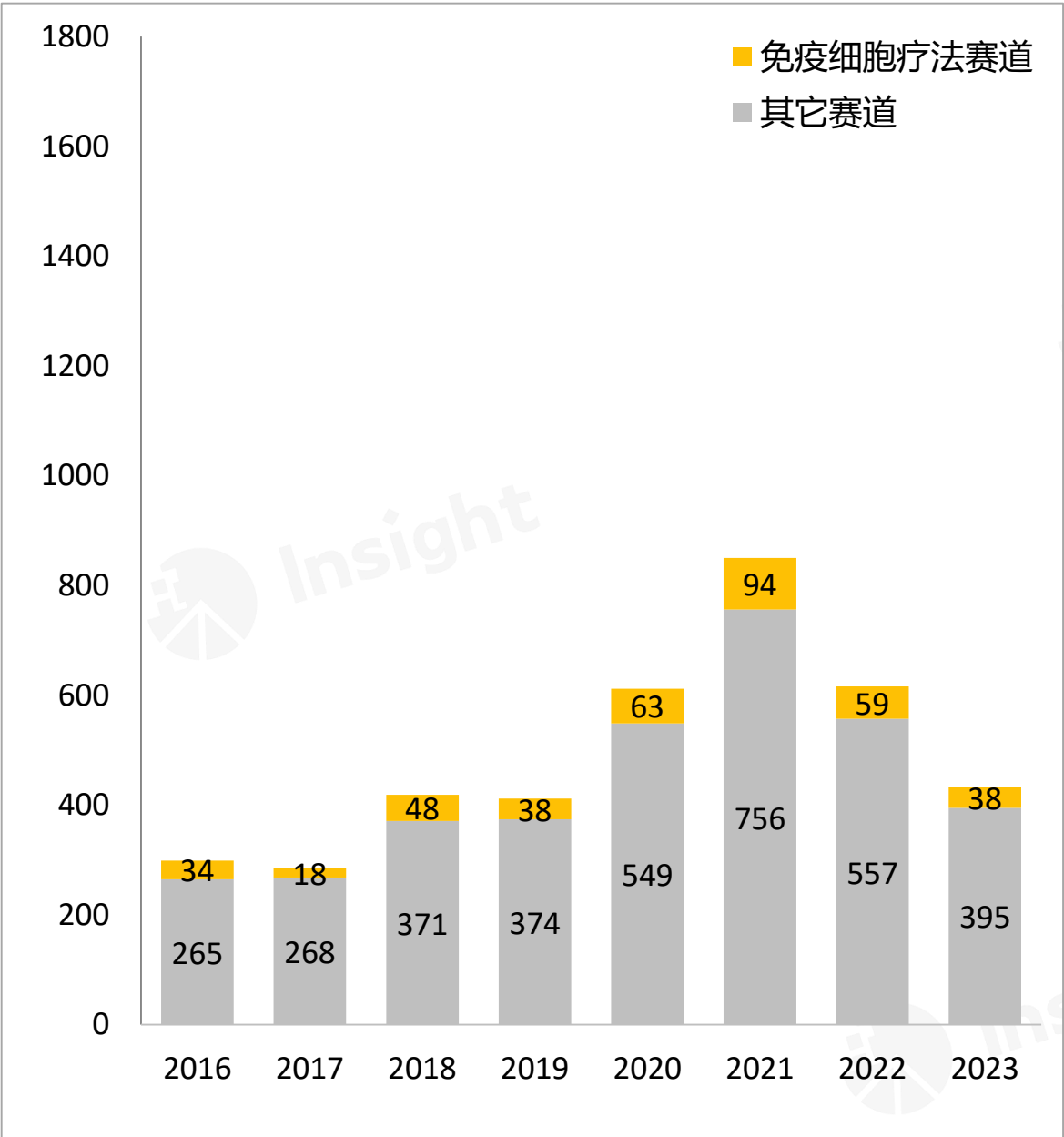
投融资趋势

医药交易数量

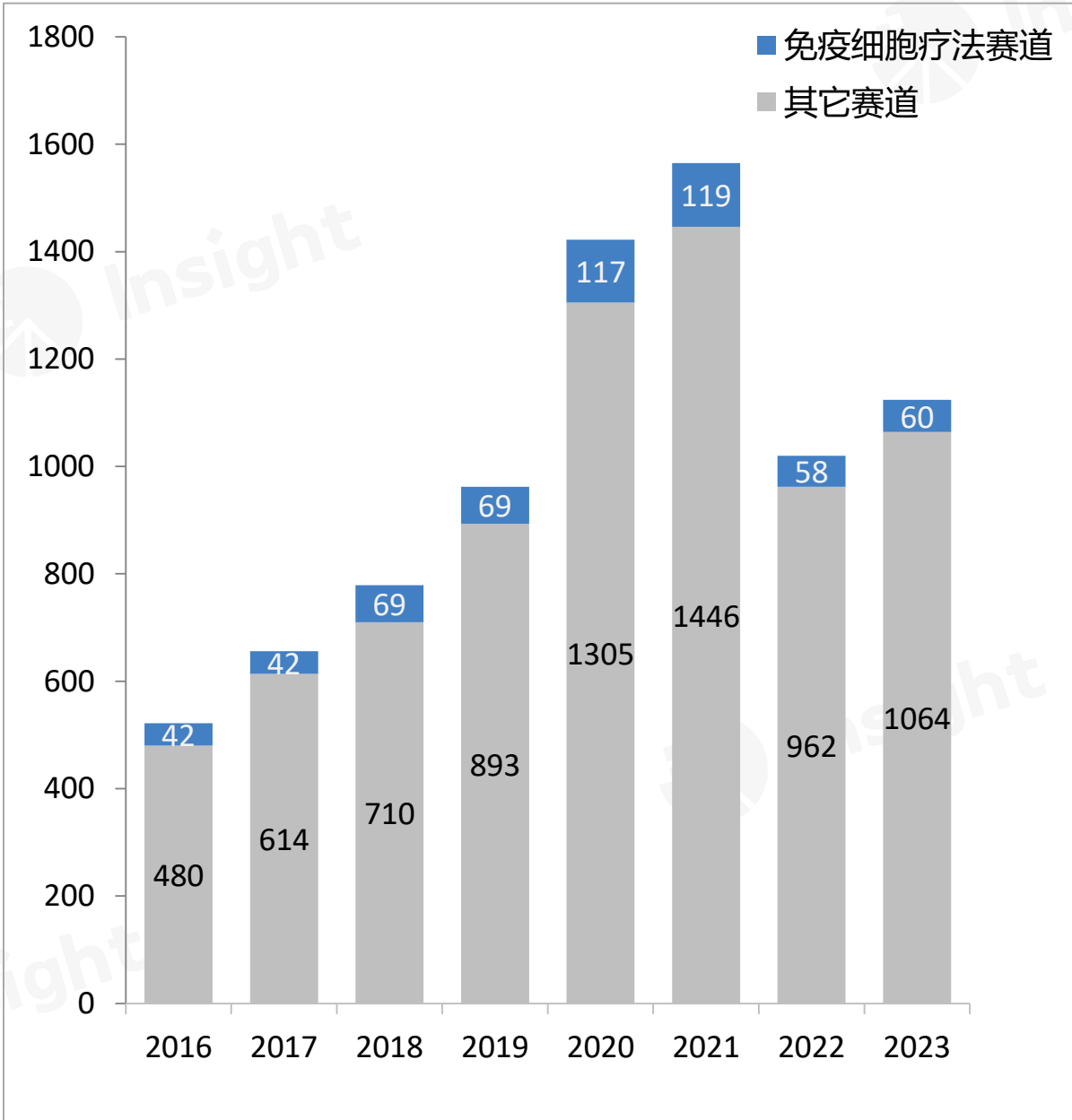
交易重点事件

2021 年实体瘤免疫细胞疗法赛道融资事件数达到最高点；中国实体瘤免疫细胞疗法赛道融资事件的占比较海外高

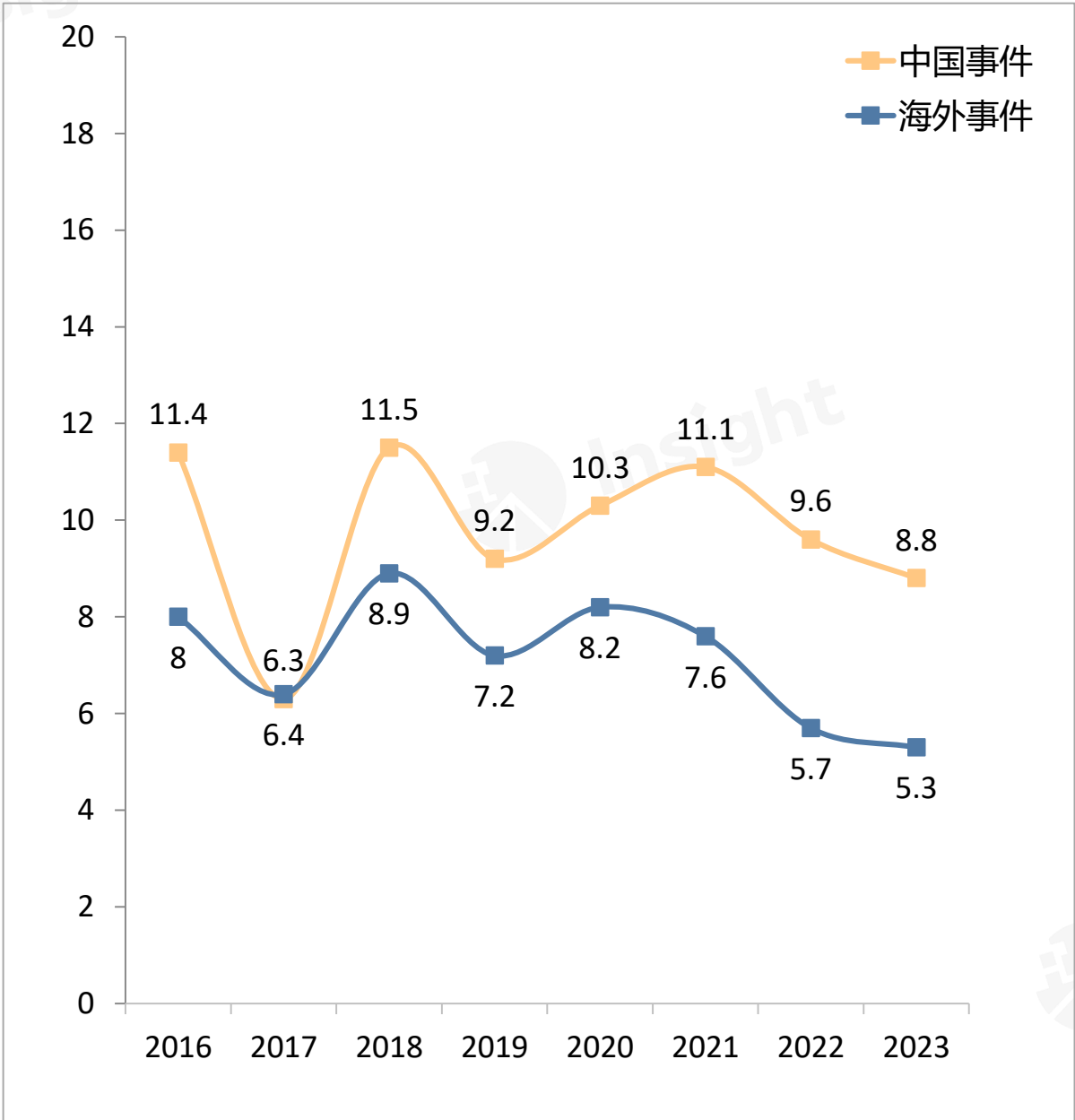
中国技术赛道融资事件数统计



海外技术赛道融资事件数统计



免疫细胞疗法赛道融资事件数占比

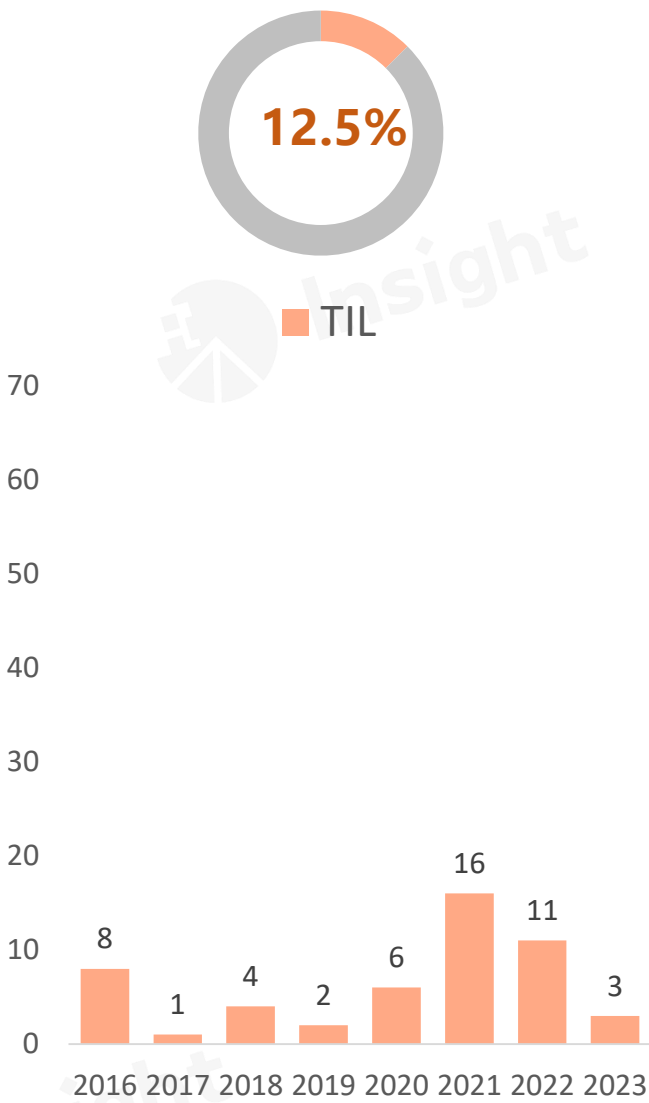
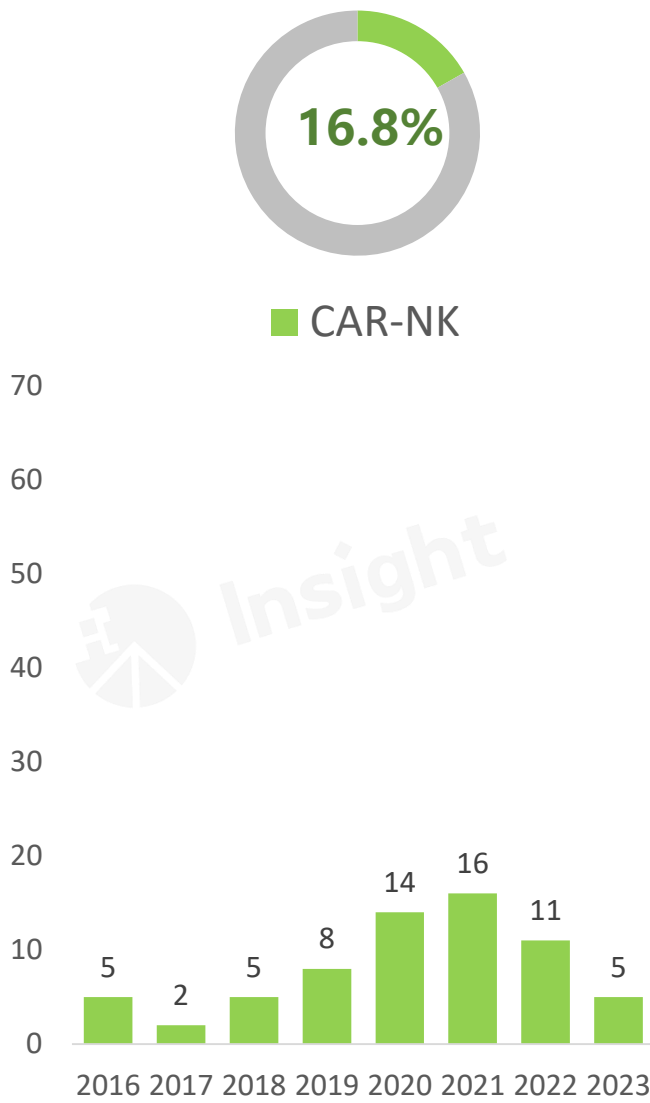
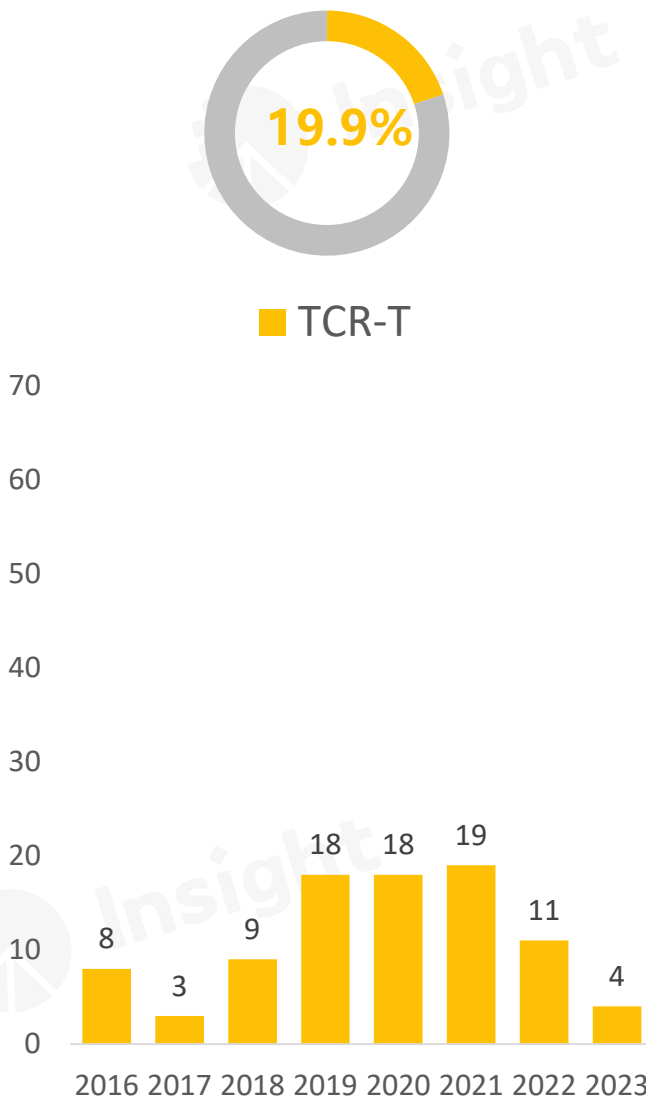
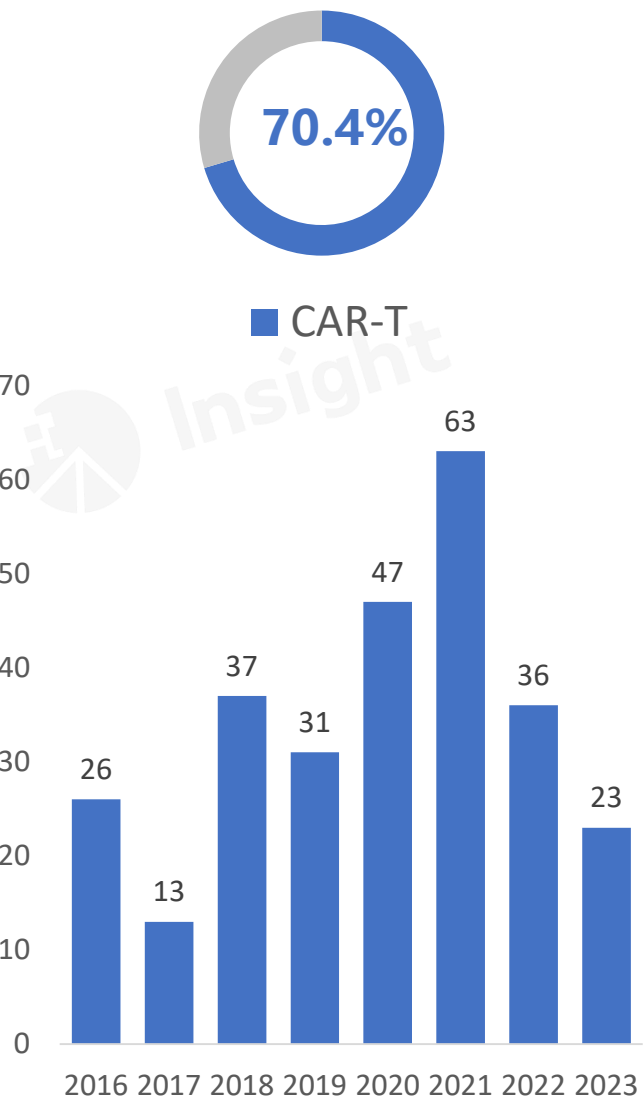


注：数据来源于 Insight 数据库新药投融资模块

国内实体瘤免疫细胞疗法融资事件中，CAR-T 技术类别的融资事件数占比高达 70%

中国细分赛道融资事件数统计

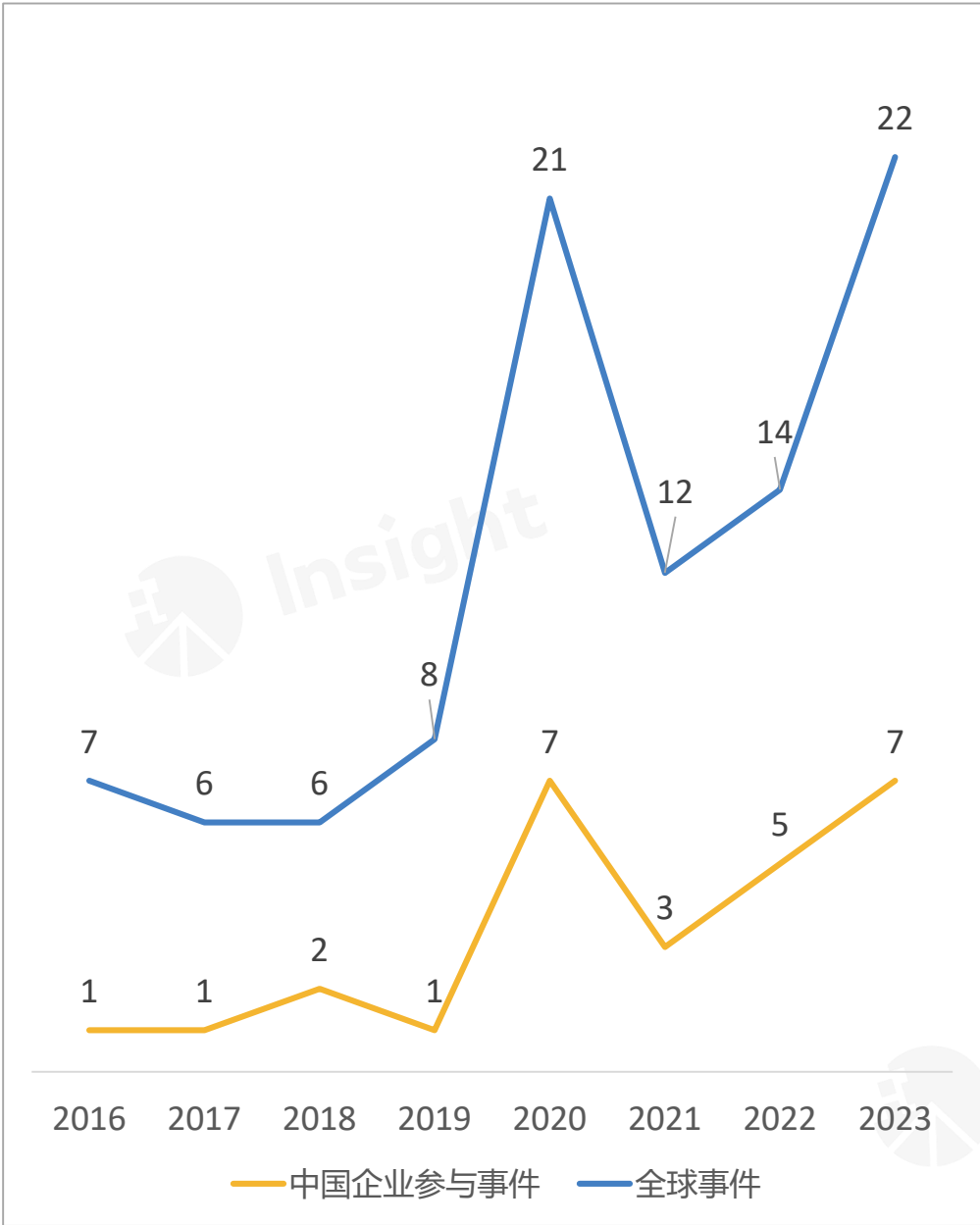
2016 年至 2023 年间，中国共 392 起实体瘤免疫细胞疗法赛道融资事件，CAR-T、TCR-T、CAR-NK、TIL 分别为 70.4%、19.9%、16.8%、12.5%



注：数据来源于 Insight 数据库新药投融资模块，多个技术赛道事件重复统计

近年实体瘤免疫细胞疗法交易数量整体呈增长趋势，2023 年达新高； 大型 MNC 通过交易布局赛道

■ 实体瘤免疫细胞疗法交易事件统计



■ 近年代表性交易事件盘点

2022.09	2023.03	2023.08	2023.08	2023.11	2023.12	2024.02
赛元生物宣布与齐鲁制药全球战略合作开发“现成”CAR-iMAC 细胞疗法	Adaptimmune 和 TCR2 Therapeutics 宣布战略合并，打造卓越的实体瘤细胞治疗公司	Astellas and Poseida Therapeutics Announce Strategic Investment to Support Poseida's Commitment to Redefining Cancer Cell Therapy	晟临生物与 Senti Bio 合作，推进 CAR-NK 细胞疗法在中国的临床开发	传奇生物就特定靶向 DLL3 的 CAR-T 疗法与诺华制药达成独家全球许可协议	西比曼生物科技宣布与阿斯利康就新型 GPC3 装甲型 CAR-T 疗法在中国达成联合开发协议	BioNTech and Autolus Announce Strategic CAR-T Cell Therapy Collaboration to Advance Pipeline and Expand Late-Stage Programs
赛元生物拥有国内第一个进入临床研究的 CAR-Mac 管线，有望开发下一代通用型 CAR-Mac	合并后公司拥有两种经临床验证且互补的 T 细胞技术平台，有望成为 TCR-T 巨头	P-MUC1C-ALLO1 是一种 MUC1 靶向的通用 CAR-T 疗法，通过基因编辑减少宿主和移植物间反应	SENTI-301 靶向 GPC3，通过基因电路设计精准调控 IL-12、IL-15 表达，兼顾有效、安全性	LB2102 是装甲型、靶向 DLL3 双表位的 CAR-T 疗法，此次合作将是诺华首次将 T-Charge 平台应用于靶向实体瘤的免疫细胞疗法	C-CAR031 靶向 GPC3，由阿斯利康的 TGFβRII 平台设计，用于抵抗实体瘤免疫微环境抑制	BioNTech 可利用 Autolus 先进的生产开发平台，以更快速的方式推进 BNT211 拓展至更多适应症中

注：数据来源于 Insight 数据库医药交易模块；企业官网

2

代表性免疫细胞疗法在实体瘤中的突破与前沿探索

TIL

TCR-T

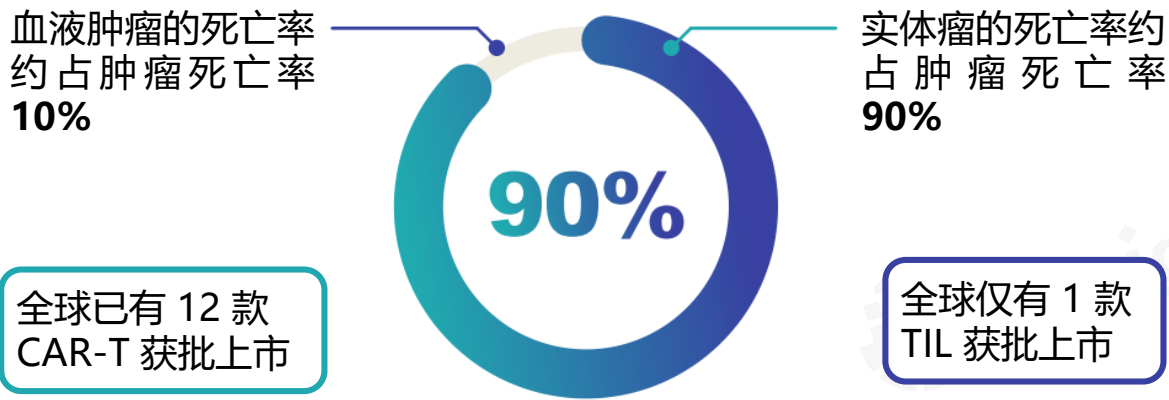
CAR-T

CAR-NK

CAR-M

TIL 细胞疗法在实体瘤中的突破与挑战

■ 实体瘤是免疫细胞疗法的蓝海



■ 全球首款 TIL 细胞疗法获批上市

Iovance Biotherapeutics 公司的利非伦塞获得 FDA 加速批准用于治疗接受过抗 PD-1/PD-L1 治疗后病情仍进展的晚期黑色素瘤患者。成为全球首个获批用于实体瘤治疗的 T 细胞疗法

• 利非伦塞的关键临床研究结果

试验代号 C-144-01 (II 期)		
组名	Cohort 4 + Cohort 2 (N=153)	试验组 (N=12)
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	31.4%	50%
mOS	13.9 m	19.4 m

• LN 145 的 II 期临床研究结果

LN145 是被认为继利非伦塞之后最可能撞线的 TIL 细胞疗法

试验代号/登记号	组名	人数	适应症	联用药物	ORR
NCT04614103	-	N=23	NSCLC	-	26.1%
IOV-COM-202 NCT03645928	Cohort 3A	N=17	NSCLC (anti-PD-1 naïve)	帕博利珠单抗	45%
C-145-03 NCT03083873	Cohort 2	N=13	HNSCC (post-anti-PD-1)	-	31%
C-145-04 NCT03108495	Cohort 3	N=27	宫颈癌 (1L, chemo & anti-PD-1 naïve)	-	44%

■ TIL 细胞疗法在实体瘤中的挑战

- TIL 在体内的存活时间短
- 安全性挑战
 - 高强度的非清髓性清淋预处理以及反复注射大剂量 IL-2 可能带来严重的不良反应，利非伦塞说明书被 FDA 添加黑框警告
- 可及性挑战
 - 定价太高 (利非伦塞定价 51.5 万美元)

注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网

下一代 TIL 细胞疗法的主要研究方向——提高疗效和可及性

■ 延长 TIL 的存活时间

- 通过敲除 PDCD-1 基因，解除 PD-1/PD-L1 的免疫抑制



IOV-4001

- PDCD-1 基因能够编码 PD-1
- IOV-4001 是利用从 Cellectis 引进的 TALEN® 基因编辑技术，敲除了 PDCD-1 基因的 TIL 细胞疗法
- 流式细胞仪检测的 PDCD-1 基因的敲除效率为 63.9%
- IOV-4001 正在开展 I / II 期临床

试验代号/登记号	分期	适应症	试验状态
IOV-GM1-201 NCT05361174	I / II	非小细胞肺癌， 黑色素瘤	招募中

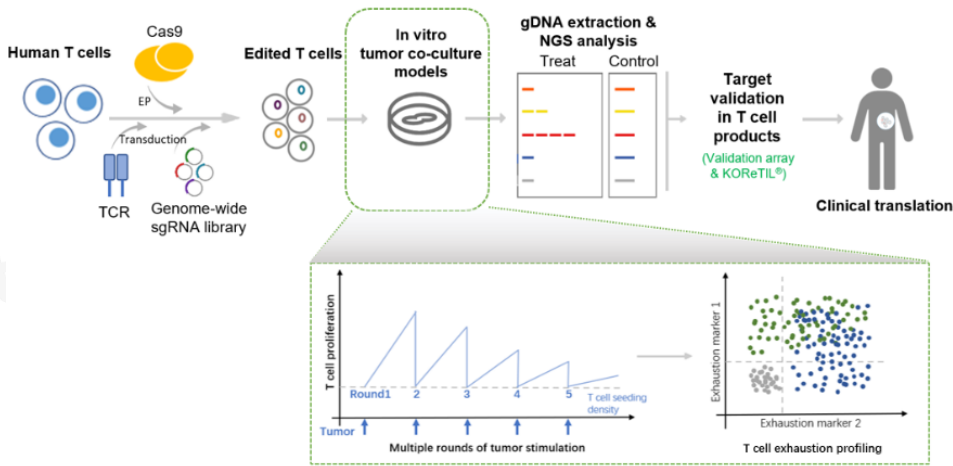
■ 促进 TIL 的增殖

- 通过免疫调节靶点发现平台和基因敲除平台，敲除 T 细胞中关键的免疫调控分子对应的靶基因



GT316

- GT316 通过 ImmuT Finder® 筛选获得 T 细胞中关键的免疫调控分子，再通过 KORETIL® 在 TIL 中对相应靶基因进行高效敲除。改造后的 GT316 可有效拮抗 TIL 的耗竭及凋亡，促进 TIL 的增殖、杀伤和存续



图：ImmuT Finder®体外T细胞耗竭筛选示意图

■ 具备更强的肿瘤微环境适应改造能力

- 通过非病毒载体基因修饰促进 TIL 增殖



GC203 TIL

- GC203 TIL 可以稳定表达膜结合型、可自发聚集的细胞因子 IL-7，增强肿瘤局部免疫，避免对免疫平衡的系统破坏，减少毒副作用。此外生产成本相比病毒载体降低 90%

试验代号	NCT05468307 (I 期)	
干预药物	GC203 TIL 0.2E9-10E9 (n=19)	
适应症	卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌	
主要指标	DCR	84.2%
	ORR	47.4%

注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网

下一代 TIL 细胞疗法的主要研发方向——提升安全性

降低预处理强度

- 通过在体外培养时添加特定组分充分解除 TIL 细胞的免疫抑制状态，以及使用相对低浓度的 IL-2



GC101 TIL

- GC101 TIL 回输前仅需要低强度预处理，不需要达到清淋级别

试验代号	CTR20221207 (I 期)	
干预药物	GC101 TIL (n=23)	
适应症	实体瘤	
主要指标	ORR	34.8%
	DCR	78.3%
	DLT	none

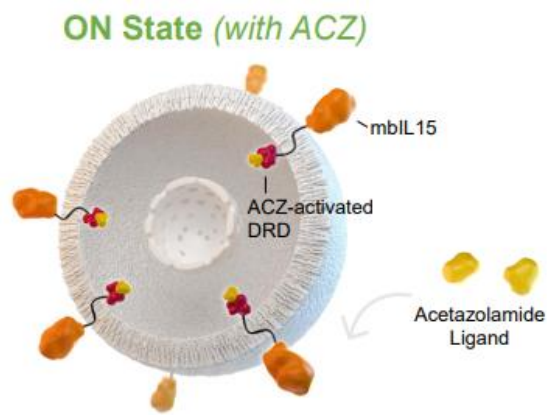
避免使用 IL-2

- 通过基因改造，结构上增加药物反应域 (DRD)，在乙酰唑胺 (ACZ) 的作用下，可以表达 IL-15



cytoTIL15

- cytoTIL15 在没有 ACZ 的存在下，表达的膜结合细胞因子 IL-15 会很快被蛋白酶体降解。但 ACZ 可以起到稳定 DRD 的作用，使 TIL 能够稳定表达 IL-15。黑色素瘤、HNSCC、NSCLC、TNBC 均可制备 cytoTIL15



试验代号	NCT05470283 (I 期)	
干预药物	cytoTIL15 (n=6)	
适应症	黑色素瘤	
主要指标	ORR	50%
	CR	33%
	DCR	100%

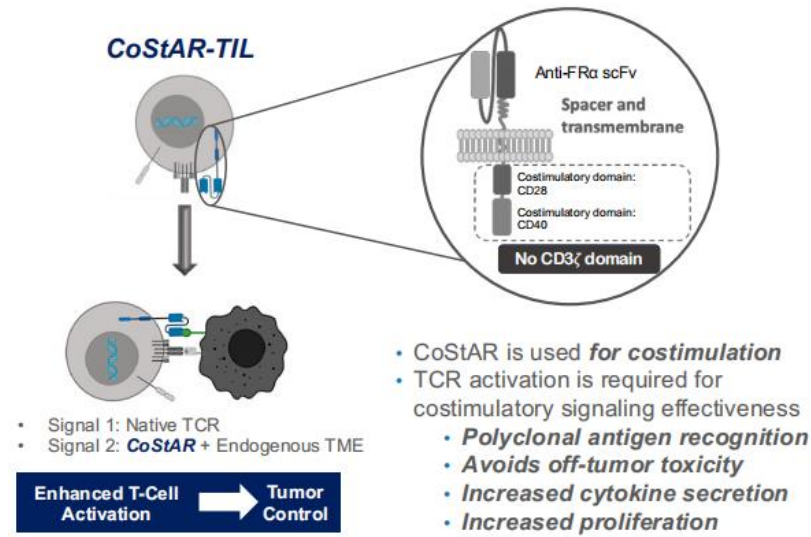
提升靶向性

- 通过基因修饰，结构上增加抗叶酸的共刺激抗原受体结构 (Anti-FR α CoStAR)



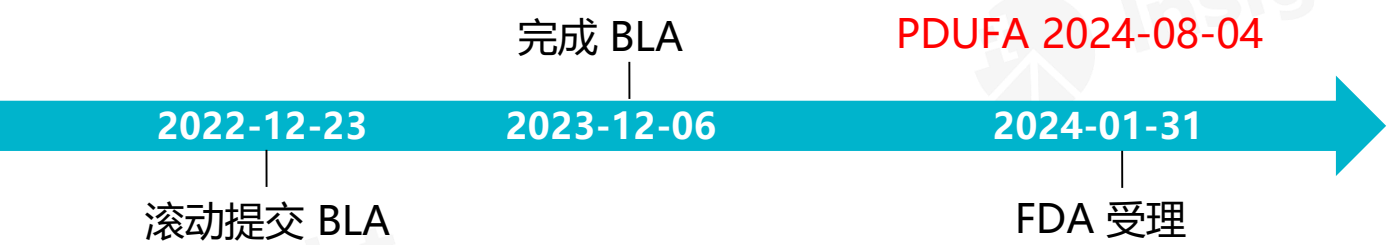
ITIL-306

- 临床前结果显示，ITIL-306 能够靶向识别表达 FR α 的多种肿瘤，且增强了 T 细胞的增殖、持久性和抗肿瘤活性。目前，ITIL-306 已在开展针对 NSCLC、卵巢癌，肾细胞癌的 I 期临床 (NCT05397093)



■ 全球首款 TCR-T 细胞疗法已提交上市申请

Adaptimmune 的靶向 MAGE4 的艾基奥仑赛 (Afami-cel) 已被 FDA 纳入优先审评, 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 (II 期)
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%

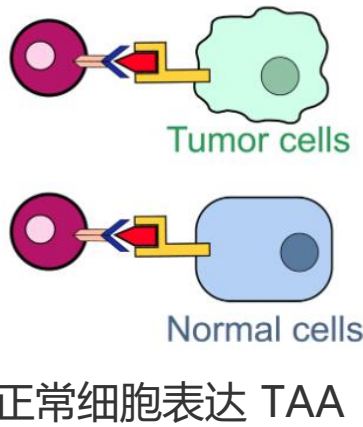
在 SPEARHEAD-1 中接受艾基奥仑赛治疗的晚期滑膜肉瘤患者生存率积极, 尤其是有 RECIST 反应的患者

注: 数据来源于 Insight 数据库, 企业官网

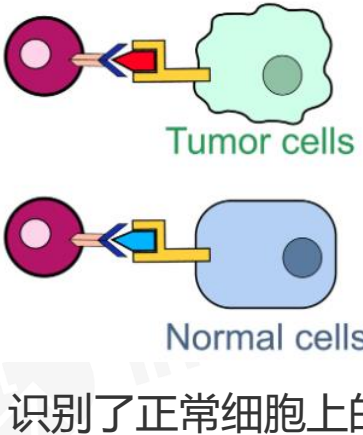
■ TCR-T 细胞疗法在实体瘤中的挑战

➢ 毒性风险

非肿瘤靶向毒性 (On-target off-tumor)



交叉反应性 (Off-target off-tumor)



➢ 工程化 T 细胞中 TCR 表达不足或短暂表达, 导致活性不足

➢ 耐药性

原发性耐药机制

- 靶抗原在肿瘤细胞中低表达或异质表达

获得性耐药机制

- 肿瘤细胞表面的免疫检查点配体上调
- 肿瘤细胞上HLA I类分子的丢失或减少

下一代 TCR-T 细胞疗法的主要研究方向

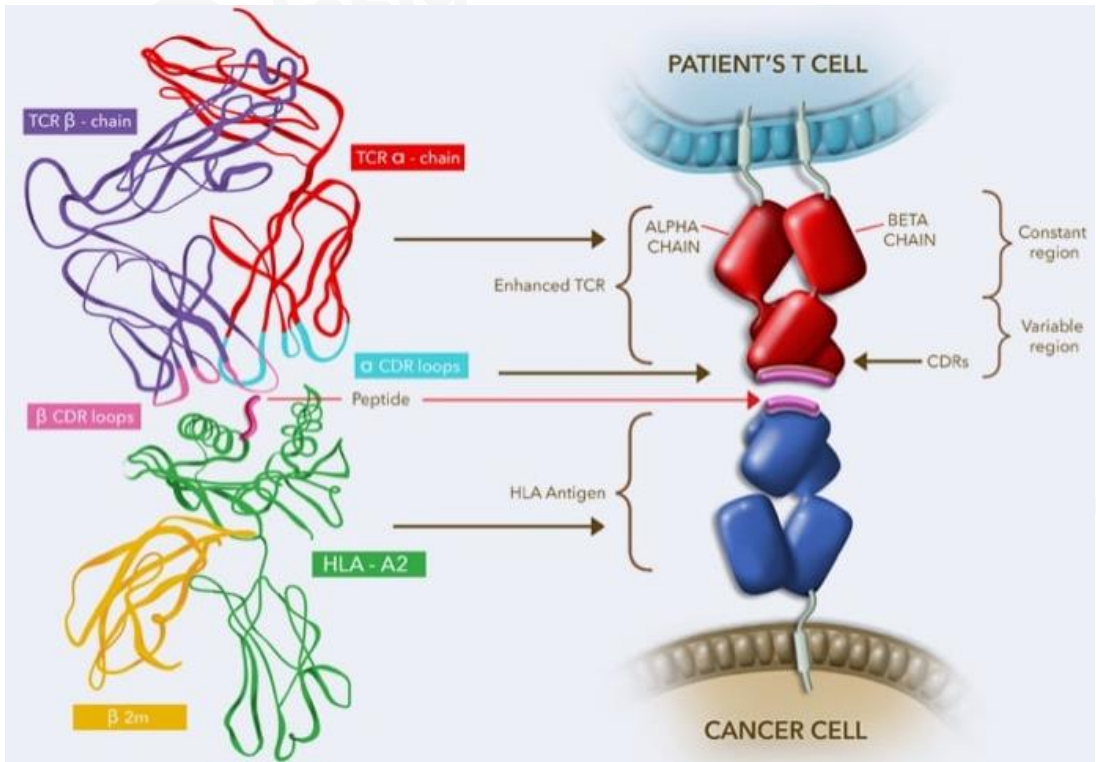
提升靶向性

- 通过优化 TCR，提高 TCR-T 对 肿瘤细胞表达的 CD70 的亲和力



ADP-520

- APD-520 是采用 TRuC 技术开发的靶向 CD70 的 TCR-T 细胞疗法，可以最大限度地减少脱靶结合



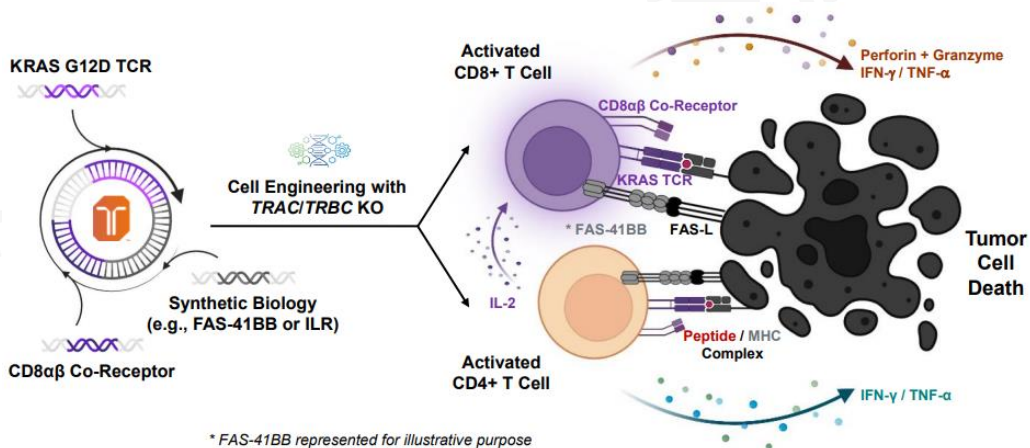
增强 TCR-T 细胞活性

- 引入 FAS-41BB 耐久性分子开关



AFNT-211

AFNT-211 是一种引入 FAS-41BB 耐久性分子开关的针对 KRAS A11 G12V 突变的 TCR-T 细胞疗法。临床前结果显示，AFNT-211 能够靶向具有 KRAS 基因 A11 位点 G12V 突变的癌细胞，且在肿瘤存在下显著扩增并持续存在



克服 HLA 缺失导致的获得性耐药

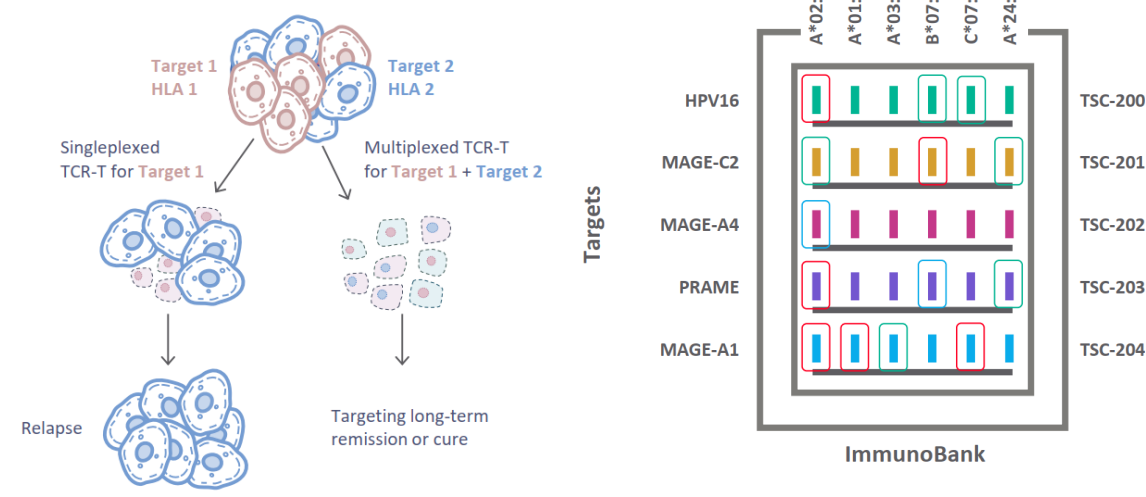
- 通过定制化开发针对多个 HLA 分子的 TCR-T 细胞疗法



TSC-200等

Tscan 定制化开发的 TCR-T 细胞疗法，可以与多个HLA 肽复合物结合，因此即使患者出现某个 HLA 分子缺失，也不会发生获得性耐药

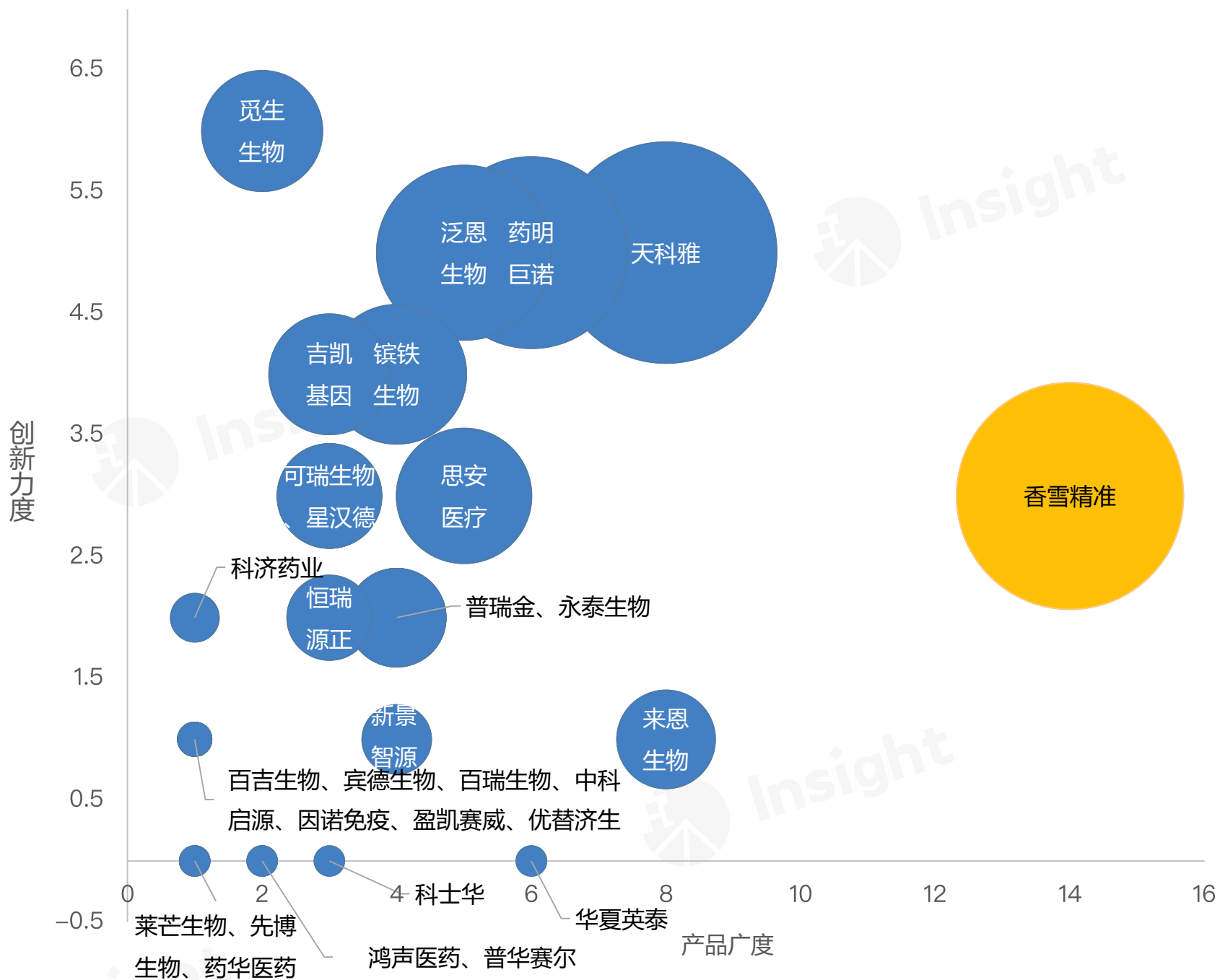
Multiplexed TCR-T is designed to overcome target heterogeneity and HLA loss



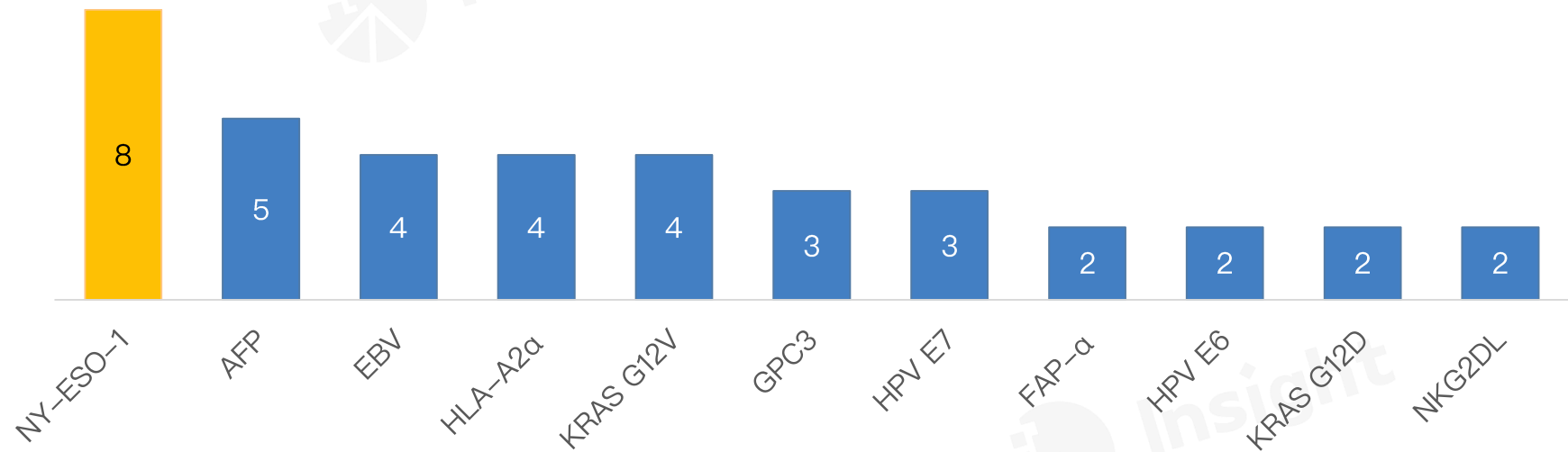
注：数据来源于 Insight 数据库，企业官网

已有 20 家国内企业布局实体瘤 TCR-T 细胞疗法；靶点主要集中在 NY-ESO-1、AFP 和 EBV 等；适应症研究最多的是肝癌和鼻咽癌

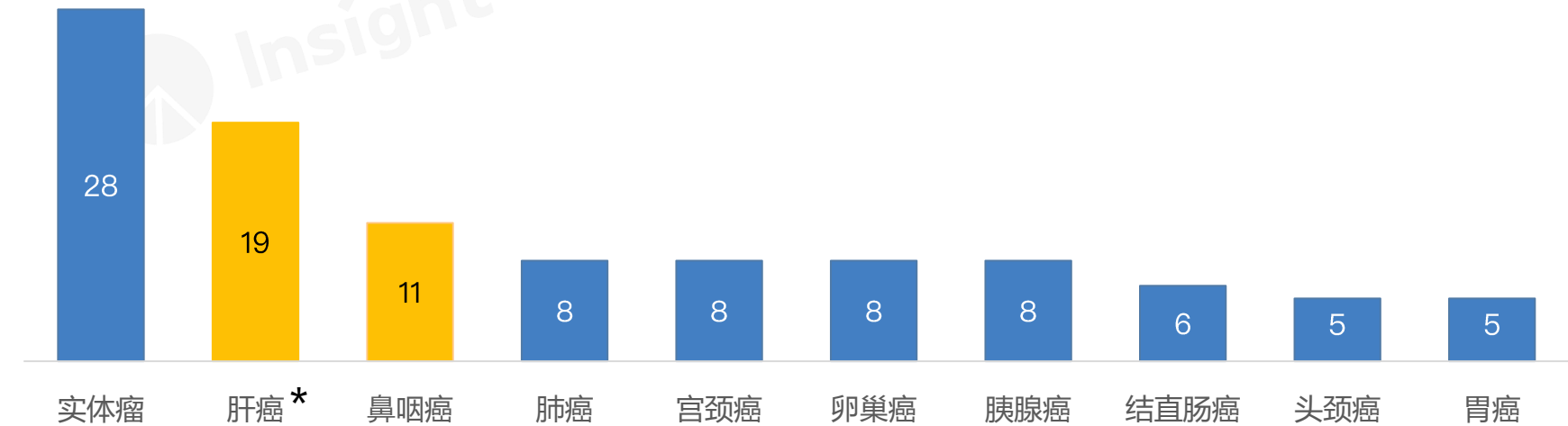
中国企业实体瘤 TCR-T 细胞疗法的竞争格局



中国企业实体瘤 TCR-T 细胞疗法的主要靶点分布



中国企业实体瘤 TCR-T 细胞疗法的 TOP 10 适应症分布



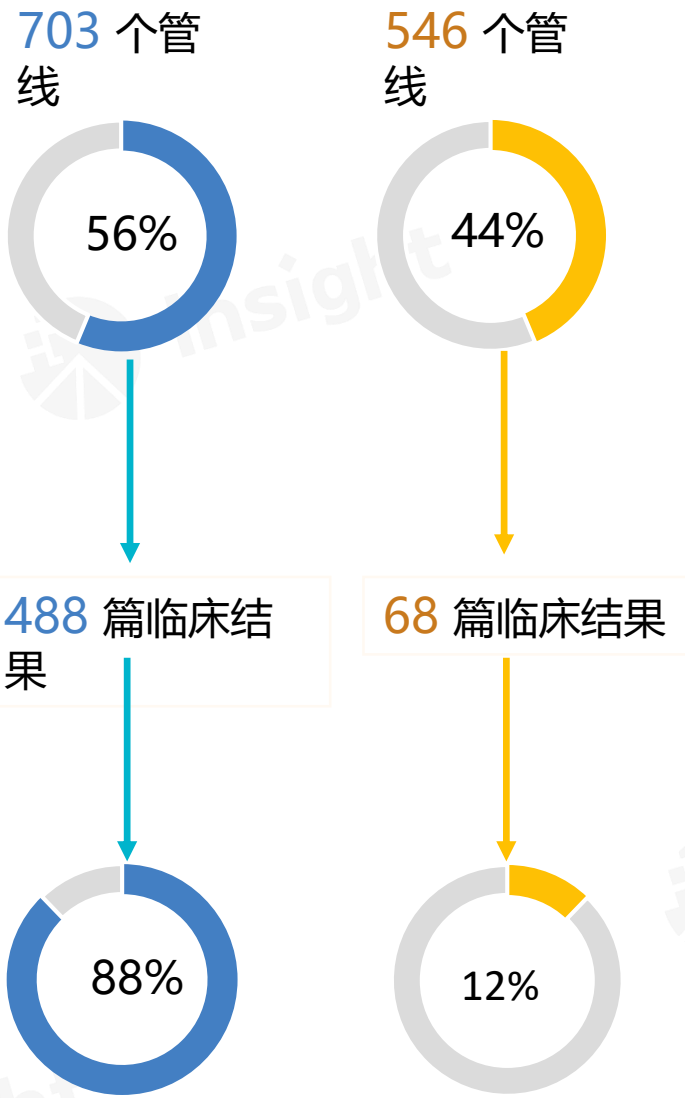
注：数据来源于 Insight 数据库，仅统计积极状态的管线；产品广度为企业的 TCR-T 细胞疗法管线数量；创新力度为企业产品的不同靶点数量；合并子公司产品；来恩生物总部为新加坡，但在国内有子公司；香雪精准为香雪制药的子公司；*包含 9 个肝细胞癌（占比 47%）；数据统计截止 2024.03.12

CAR-T 细胞疗法在实体瘤中已取得了临床验证，但因缺乏有效靶点、抗原异质性、肿瘤微环境等限制，相较其在血液瘤领域取得的临床进展仍有差距

CAR-T 治疗实体瘤部分临床结果汇总（试验人数 > 15）

企业	项目	靶点	登记号	适应症	分期	试验人数	有效性结果
Mustang	MB-101	IL13RA2	NCT02208362	胶质瘤	I期	65	mOS: 7.7 m
BioNTech	BNT211	CLDN6	NCT04503278	实体瘤	I/II期	44	ORR: 45%; DCR: 74%
科济药业	CT041	CLDN-18.2	NCT03874897	胃肠道肿瘤	I期	37	ORR: 48.6%; DCR: 73.0%; DoR (6-m): 44.8%
Bambino Gesù Children's Hospital	GD2-CART01	GD2	NCT03373097	神经母细胞瘤	I/II期	27	OS (3-y): 60%; EFS (3-y): 36%; ORR: 63%
斯丹赛	GCC19CART	GUCY2C	ChiCTR2000040645	结直肠癌	I期	21	ORR: 15.4% VS 50% mPFS: 2.0 m VS 6.3m
Bellicum	iCasp9M28z T cell	MSLN	NCT02414269	胸膜间皮瘤	I/II期	20	DCR: 11/14
原启生物	Ori-CAR-001	GPC3	ChiCTR1900028121	肝细胞癌	I期	17	ORR: 60%
Poseida	P-PSMA-101	PSMA	NCT04249947	去势抵抗性前列腺癌	I期	17	PSA-RR: 71%
Seattle Children's	SCRI-CARB7H3	B7-H3	NCT04483778	实体瘤	I期	16	SD: 3/9

CAR-T 血液瘤占比 CAR-T 实体瘤占比



注：数据来源于 Insight 数据库，仅统计积极状态的管线，数据统计截止2024.03.01

CAR-T 攻克实体瘤策略一：通过自身改造，提升 CAR-T 的靶向性、细胞活性和肿瘤浸润性

CAR 的表达模式优化

- 通过构建不同 scFv 结构的 CAR，比如双靶向 CAR、逻辑门控 CAR 来提升精准靶向性，克服抗原异质性

类型	技术特点	代表项目	企业
双靶向 (串联/双重 CAR)	结合任意一个靶点均能激活细胞，提高抗原覆盖率和杀伤效率	GD2/PSMA靶向4SCAR-T	深圳市免疫基因治疗研究院
AND逻辑门控	只有当肿瘤细胞上的两个抗原同时被识别才能激活，降低对非肿瘤细胞的识别几率	AB-1015 (ALPG、MSLN)	Arsenal
NOT 逻辑门控	含有抑制性CAR (iCAR)，当iCAR识别正常组织抗原，CAR-T 活性被抑制，避免攻击正常细胞	A2B53	A2 Bio

注：数据来源于 Insight 数据库、企业官网

自分泌增强

- 通过基因工程手段，使 CAR-T 能够自分泌产生细胞因子、趋化因子、纳米抗体等形式，来增强细胞活性和浸润性

上海细胞治疗集团 SHANGHAI CELL THERAPY GROUP CO.,LTD BZD1901 自分泌纳米抗体 CAR-T

- 非病毒基因写入和高表达自分泌纳米抗体技术
- 自分泌 PD1 抗体改变肿瘤微环境来提高CAR-T疗效

间皮瘤 Ph1 临床结果:

人数	人群	有效性	安全性
10	≥ 2线化疗失败	ORR 50% ORR(PDL1+≥5%) 100%	CRS gr3 1pt AE gr3/4 3pts

CARSGEN THERAPEUTICS CycloCAR® 表达 IL-7 和 CCL21CAR-T

促进CAR-T细胞的增殖和存活

白细胞介素-7

趋化因子 CCL21

驱动T细胞和DC细胞募集到肿瘤部位

肿瘤细胞

DC 细胞

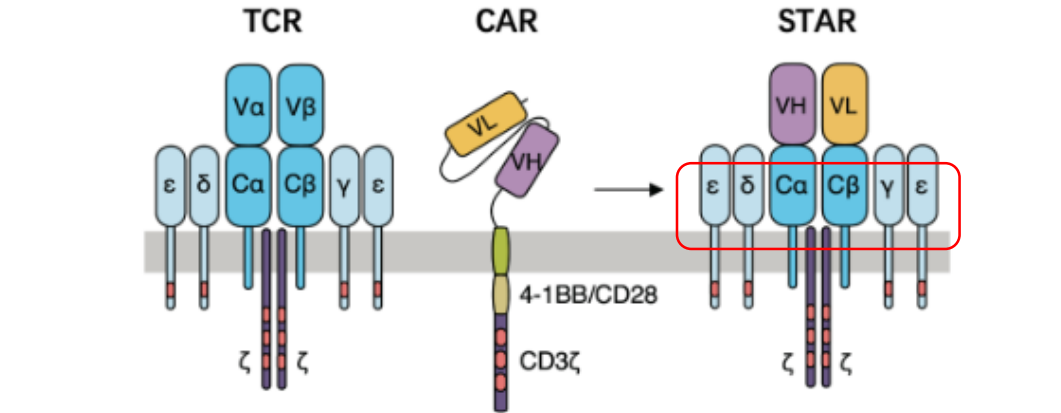
T 细胞

- a. 细胞因子 IL-7 可增强 CAR-T的增殖和存活
- b. 趋化因子CCL21，可驱动淋巴细胞和树突状细胞募集到肿瘤部位

- ✓ Claudin18.2 CAR-T CT048 治疗胃癌、胰腺癌 Ph1

CAR 结构的优化

- 将 CAR-T 和 TCR-T 整合，CAR 的抗原识别可变区和 TCR 参与内源性信号转导的恒定区来构建 STAR-T



较 CAR-T 优势：①天然双靶点，毒性低，耗竭慢
②实体瘤浸润性强

较 TCR-T 优势：突破 MHC 限制性

华夏英泰 BRISTAR Immunotech STAR-T 管线布局

领域	代表项目	靶点	阶段
血液瘤	YTS-101	CD19 CD20	Ph1 B-ALL (CR 100%)
实体瘤	YTS105	MSLN	Ph1 实体瘤
自免	YTS109	/	临床前

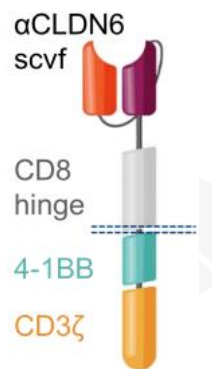
CAR-T攻克实体瘤策略二：创新联用，实现 1+1 > 2 的治疗效果

CAR-T + 肿瘤疫苗（核酸、全细胞、多肽疫苗）

- 促进 CAR-T 活化扩增，增强杀伤作用
- 诱导针对其他肿瘤抗原的内源 T 细胞反应，克服抗原异质性



BNT211 (CLDN6 CAR-T + CARVac)



+ Full-length CLDN6 RNA



	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

2023 年 8 月 科济药业与 Moderna 达成合作，共同探索 CAR-T CT041 与 mRNA 疫苗的协同作用

CAR-T + 溶瘤病毒

- 溶瘤病毒可打破实体瘤屏障，促进 T 细胞浸润
- 可直接裂解杀伤肿瘤，释放肿瘤抗原
- 破坏肿瘤微环境免疫抑制，增强 CAR-T 持久性



huCART-meso + VCN-01

Ph1 临床结果:

试验代号	NCT05057715			
适应症	上皮性卵巢癌、胰腺癌 (n=4)			
主要指标	SD	DLT	CRS gr 2	AE ≥gr 4
	66.7%	none	1 pt	none

- 国内溶瘤病毒企业（管线 ≥4，临床阶段项目 ≥1）



CAR-T+小分子/抗体药物

- TKI 上调 IL-12 的产生和促进细胞凋亡来增强 CAR-T 抗肿瘤作用，并具有免疫刺激功能
- ICIs 可逆转 CAR-T 抑制并持久恢复其功能



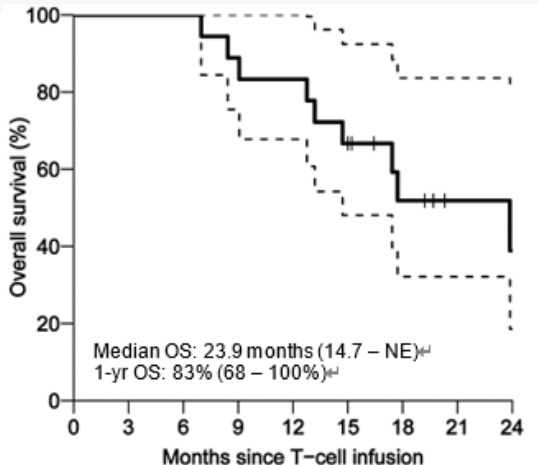
CAR-T+TKI 联合治疗肝细胞癌

项目	联用药物	靶点	试验代号	临床结果
CT011	索拉非尼	GPC3	NCT03302403	1 例长期完全缓解
CT017	瑞戈非尼	GPC3	NCT03980288	1 例PR



CAR-T+ ICIs 联合治疗胸膜间皮瘤

试验代号	NCT02414269	
干预药物	iCasp9M28z T cell , 帕博利珠单抗 (n=18)	
主要指标	mOS	1-yr OS
	23.9 m	83%



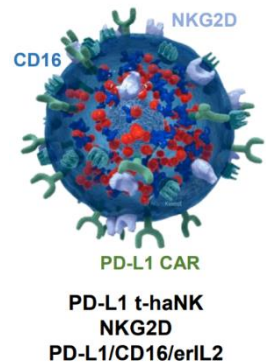
注：数据来源于 Insight 数据库、企业官网、Pubmed

CAR-NK & CAR-巨噬细胞在实体瘤中的进展与探索

CAR-NK

NK 细胞易于制备通用型，杀伤活性无 MHC 限制，成为实体瘤免疫细胞疗法新兴类别

■ 临床阶段的实体瘤 CAR-NK 疗法共有 20 条管线，代表性管线进展：



- PD-L1 t-haNK: PD-L1 CAR + CD16 受体 + NKG2D

试验代号	NCT03563144/NCT04390399		
适应症	胰腺癌 (n=83)		
试验药	Aldoxorubicin, Anktiva, PD-L1 t-haNK		
主要指标	mPFS	mOS	SD(≥ 8 week)
	2.3 months	5.7 months	37%

■ 国内代表性实体瘤 CAR-NK 企业



投资轮次

A轮

未披露

未披露

技术特点

- 慢病毒转染效率提高 6~10 倍
- CAR 优化-纳米抗体+双靶
- 武装 CAR: IL15、NKG2A、CISH
- PBac 转座子基因编辑工具，定点整合
- 非病毒基因递送技术
- iPSC-NK 平台
- 成熟 iPSC-NK 平台，稳定分化
- 国内首款 CAR-NK 推至 IND 阶段
- 创新载体递送平台

CAR-巨噬细胞 (Mac)

巨噬细胞容易进入实体瘤微环境，兼具吞噬肿瘤细胞、呈递抗原功能，近 2 年更受关注

■ 国内外 CAR-Mac 疗法管线进展

研发机构	管线	靶点	研发阶段	适应症	临床结果	管线特点
Carisma Therapeutics	CT-0508	HER2	临床 I 期 -21 年 3 月 首例给药	HER2 高表达实体瘤	NCT04660929 SD=4pts(N=7/9)	沿用 CAR-T 的第一代 CAR 设计
鲲石生物	BM1901	HER2	IIT 试验-24 年 1 月, 首例患者给药顺利出院	HER2 高表达卵巢癌	-	第三代 CAR, 串联增殖活化所需细胞因子
赛元生物	SY001	-	IIT 试验-23年10月, 首批患者完成给药	晚期实体瘤	-	-
元迈细胞	MAC001	HER2	IIT 试验-23 年 10 月, 首例受试者完成给药	晚期 HER2+ 胃癌	-	-

■ CAR-Mac 疗法面临挑战及前沿探索

挑战	carisma THERAPEUTICS IPO	ROC ROCK BIOTECHNOLOGY Pre-A轮	CellOrigin 赛元生物 A+ 轮	元迈细胞 MACERA THERAPEUTICS 天使轮
缺乏巨噬细胞适应性 CAR	下一代特异性 CAR 管线	第三代 CAR, 串联自体增殖活化所需细胞因子	抗原依赖性极化的第二代 CAR, 稳定 M1 极化, 并通过 TNF 促进肿瘤细胞的凋亡	自主知识产权 CAR 设计
M1/M2 表型极化	M1/M2 表型动态调整	Vpx 蛋白修饰的慢病毒载体, 提升转染效率以及稳定 M1 基因表型表达	iPSC 平台探索通用型 CAR-Mac	-
来源受限、体外扩增难、转染效率低	联合 Moderna 探索 <i>in vivo</i> CAR-Mac 疗法			iPSC 平台探索通用型 CAR-Mac

注：数据来源于 Insight 数据库，仅统计积极状态的管线；企业官网

- 从中外企业实体瘤免疫细胞疗法的研发阶段分布看，中国企业在实体瘤免疫细胞疗法的参与度高
- 中外企业实体瘤免疫细胞疗法的靶点和适应症分布各有侧重，中国 TOP10 靶点集中度更高，适应症主要集中在肝癌、胰腺癌、肺癌、胃癌
- 全球实体瘤免疫细胞疗法临床登记数量呈整体增长趋势。随着免疫细胞疗法技术不断趋于成熟加上 IIT 监管制度不断完善，近年来 IIT 占比呈现了一个下降的趋势
- 实体瘤是免疫细胞疗法的蓝海，TIL 和 TCR-T 细胞疗法的突破为下注新一代细胞疗法的资本和企业带来了更强烈的信心，对现有疗法的限制做多样性的探索突破
- 虽然 CAR-T 细胞疗法仍未突破实体瘤桎梏，但 CAR-T 玩家一直在积极探索 CAR-T 的自身改造以及与肿瘤疫苗、溶瘤病毒、TKI 及 ICI 的联用方案来提升疗效
- NK 细胞易于制备通用型，杀伤活性无 MHC 限制，成为实体瘤免疫细胞疗法新兴类别，巨噬细胞容易进入实体瘤微环境，兼具吞噬肿瘤细胞、呈递抗原功能，近年 CAR-Mac 成为研究方向之一
- 实体瘤免疫细胞疗法正处于一个黄金发展期，随着基因编辑技术的进步，未来有望出现更为安全、有效且经济的实体瘤免疫细胞疗法

Thank You

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。