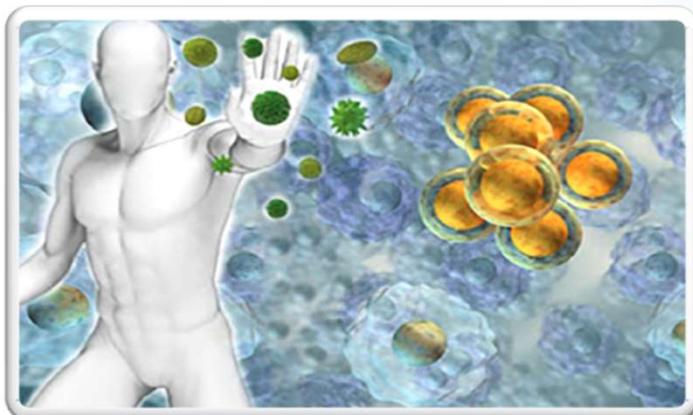




细胞治疗研究进展与发展趋势



CONTENTS

目录

免疫治疗 (Immunotherapy) , 是指通过诱导、增强或抑制免疫反应的疾病治疗方法; 其中以CAR-T、CAR-NK等细胞疗法为代表的细胞免疫治疗表现出了强大的肿瘤杀伤作用。

01 / 免疫细胞治疗概述

02 / CAR-T细胞治疗

03 / CAR-NK—同种异种更有优势

04 / 其他类型细胞治疗

05 / CAR-T发展趋势



01 免疫细胞治疗概述



癌症是威胁人类健康的头号杀手

- 中国是癌症大国，每10分钟就有55人死于癌症；全球约有50%的胃癌、肝癌和食道癌病例来自中国；
- 2020年，中国的新发癌症病例数居世界首位，新增癌症病例数为4.60百万例，预计2025年将达到5.20百万例，2020-2025年中国新增癌症病例数的复合年增长率为2.5%。

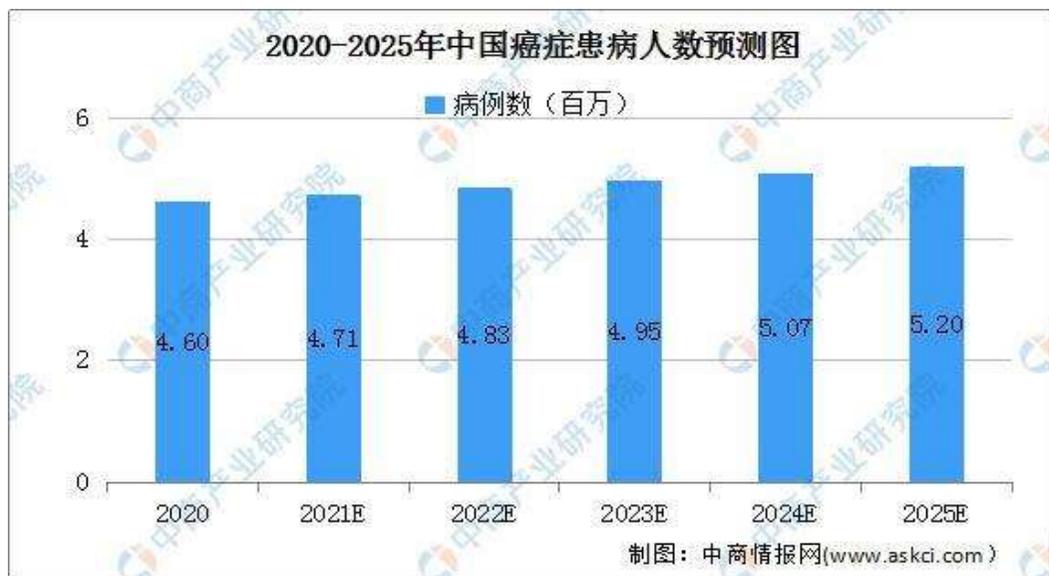
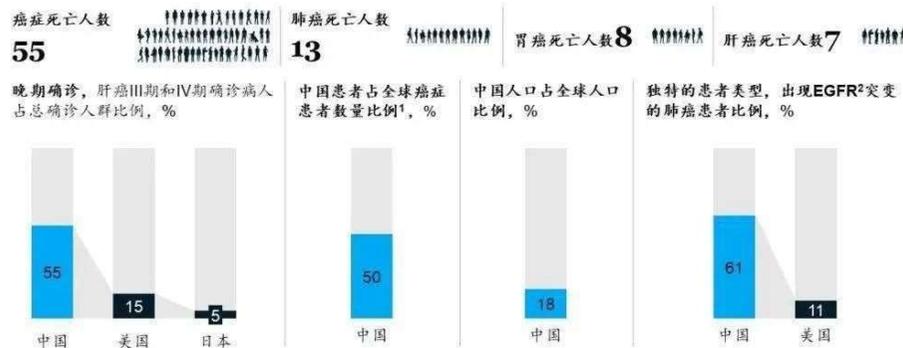


图1：中国面临日益沉重的癌症负担

中国癌症患者死亡人数（每10分钟死亡人数）

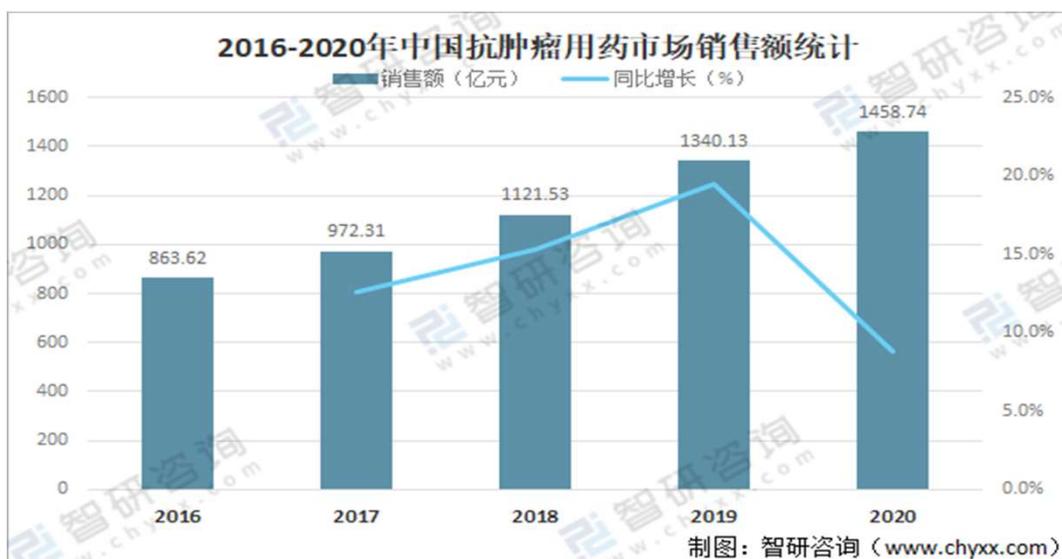


¹中国占全球胃癌、肝癌和食道癌发病人数的比例。
²表皮生长因子受体。

资料来源：R. Wang et al., "Analysis of major known driver mutations and prognosis in resected adeno-squamous lung carcinomas" (2014); T.-Y. D. Cheng et al., "The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics" (2016); J.-H. Zhong et al., "Tumor stage and primary treatment of hepatocellular carcinoma at a large tertiary hospital in China. A real-world study" (2017); Global Cancer Observatory; 麦肯锡分析

肿瘤治疗药物市场增长迅速

- 2016-2020年我国抗肿瘤药物市场销售额从863.62亿元增长到1458.74亿元，按照15%的年增速计算，预计2030年我国抗肿瘤药物市场销售额分别为4000亿元。
- 按美国相关机构评估的CAR-T市场占有比例（5-10%）进行预测，保守估计，到2030年我国CAT-T疗法市场销售额将可达到200-400亿元。



免疫治疗带来治愈的希望

传统疗法

- 手术切除
- 化疗
- 放射治疗

靶向疗法

- 小分子靶向药
- 肿瘤靶向单抗

免疫治疗

- 调动机体的免疫系统，增强抗肿瘤免疫反应，杀伤肿瘤细胞

发展趋势



免疫编辑 (immunoediting) 的三个阶段

Elimination

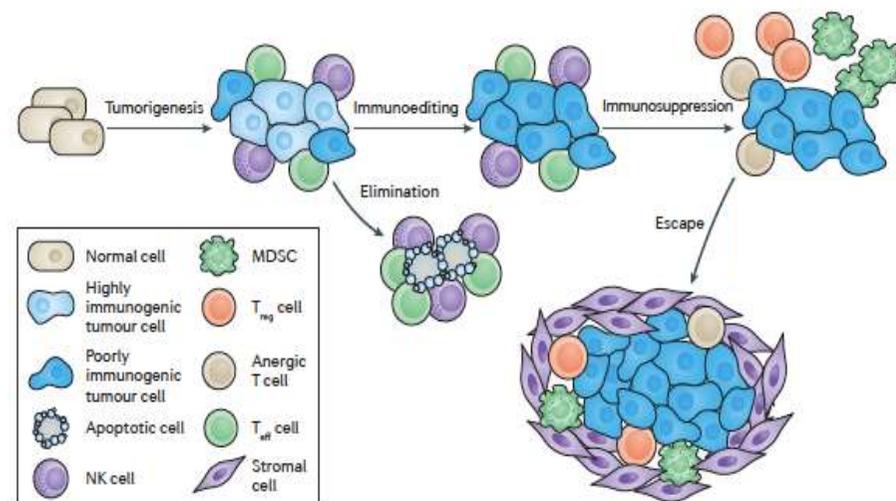
清除

Equilibration

平衡

Escape

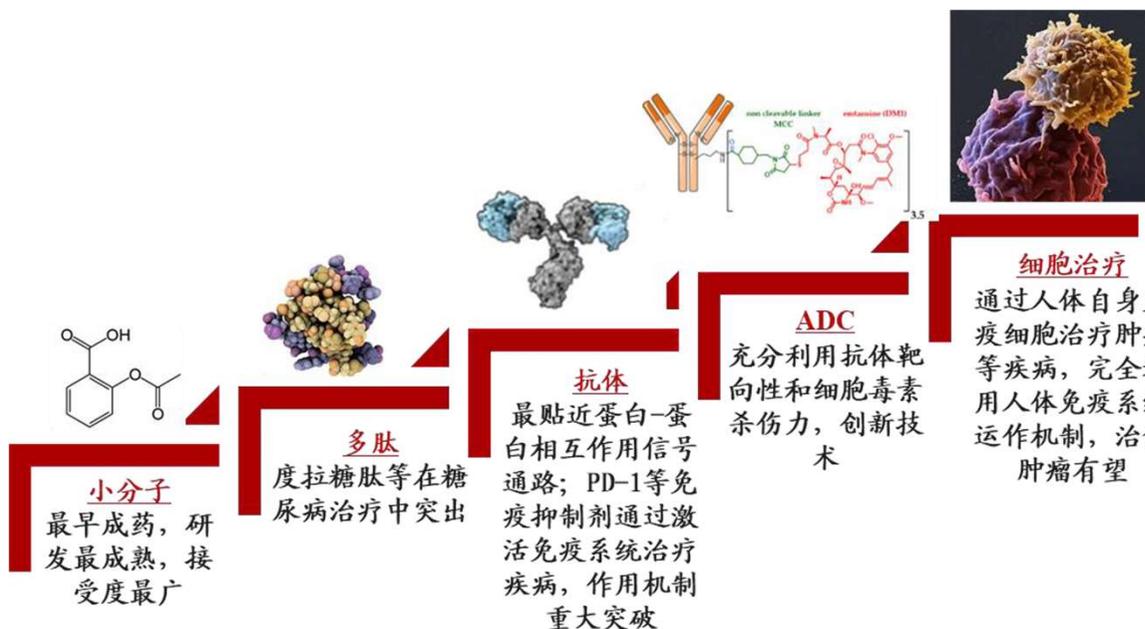
逃逸



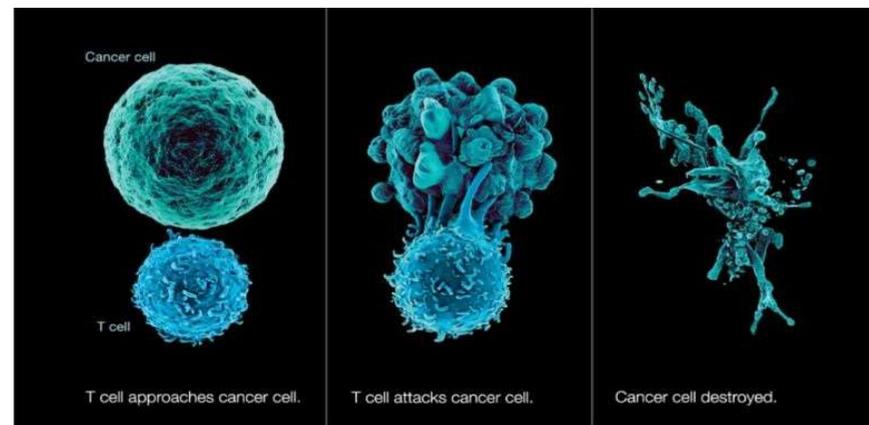
免疫治疗带来治愈的希望

- 治疗技术在向更贴近人类体内免疫系统/基因修正水平对抗疾病的方向进化
- ✓ **从外源到内生**: 从外源分子到人体**免疫细胞/系统** (T细胞、蛋白降解机制) 进化。

疾病治疗药物进化趋势



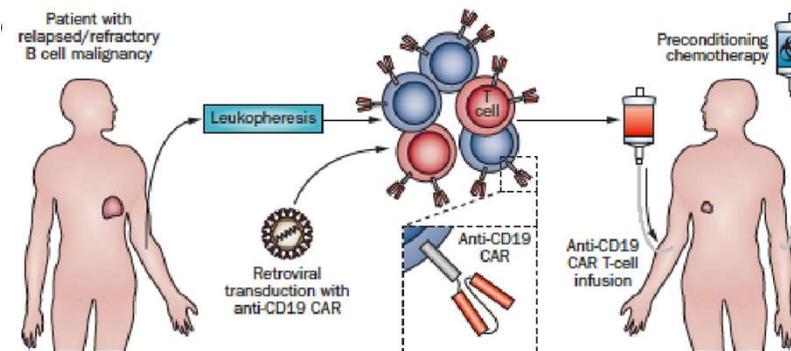
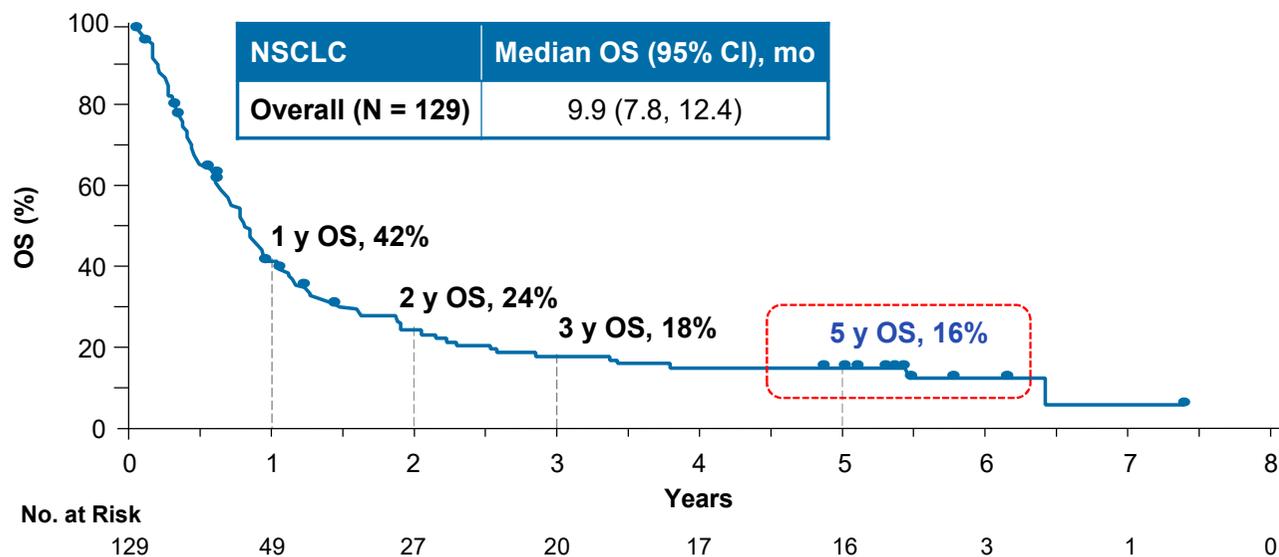
T细胞杀伤肿瘤过程



- **肿瘤免疫治疗**是继手术治疗、放化疗、靶向治疗之后的肿瘤治疗领域的新突破, 其通过施以过继免疫细胞和/或激活患者自身免疫系统, 产生和增强机体特异性抗肿瘤免疫应答, 进而控制或消除癌细胞。肿瘤免疫治疗包括单克隆抗体类免疫检查点抑制剂、治疗性抗体、癌症疫苗、**细胞治疗**和小分子抑制剂等。
- 根据细胞类别分类, 目前肿瘤免疫细胞治疗主要包括**CAR-T、TCR-T、TIL和CAR-NK** 治疗等。

免疫治疗带来治愈的希望

- Five-year overall survival from the **CA209-003** study of nivolumab in in NSCLC



Anti-CTLA-4



CD19-CAR T



Anti-PD-1



Anti-PD-L1

Brahmer, AACR 2017

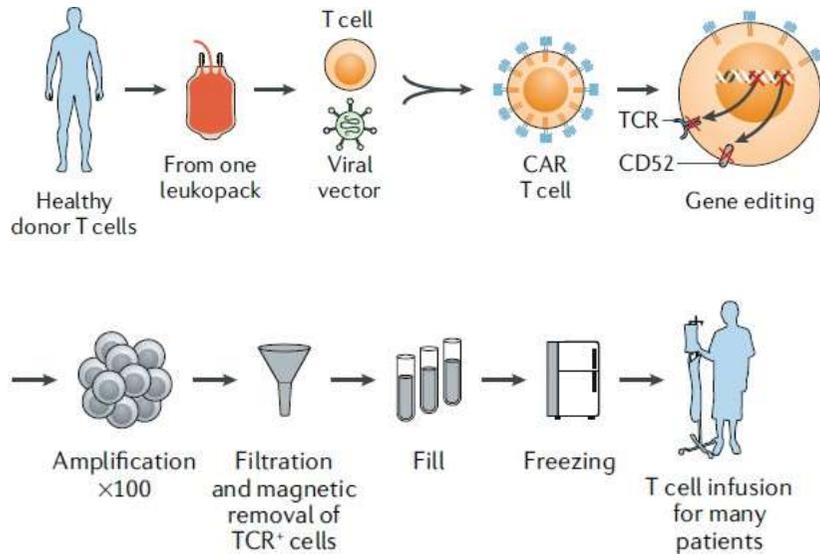


02 CAR-T细胞治疗

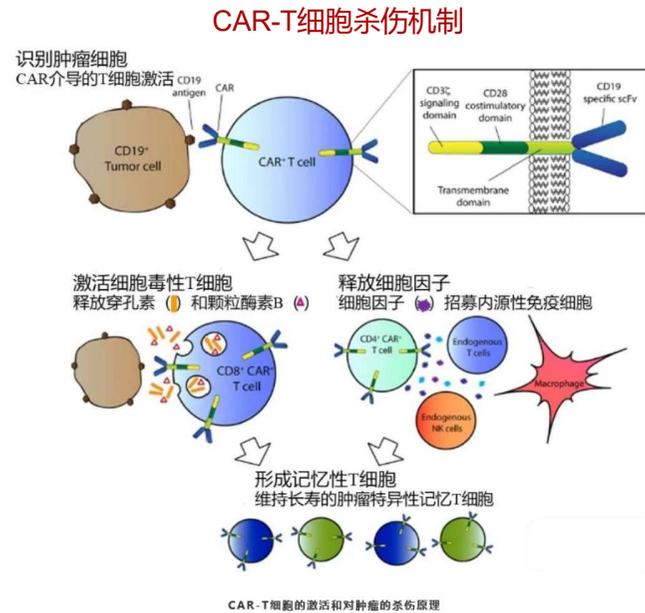


CAR-T: 技术最成熟

- CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy), 即嵌合抗原受体T细胞疗法, 通过提取病人自身的T细胞, 导入嵌合抗原受体 (CAR) 基因, 并在体外进行扩增, 最后将经过修饰的T细胞回输到患者体内。
- 被选为2013年肿瘤学中的最大成就, 在临床试验中获得巨大成功。



- CAR-T细胞杀伤机制: 直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而被激活, 直接杀伤肿瘤细胞, 同时还通过释放细胞因子募集人体内源性免疫细胞杀伤肿瘤细胞, 从而达到治疗肿瘤的目的, 而且还可形成免疫记忆T细胞, 获得特异性的抗肿瘤长效机制。



CARs细胞疗法——癌症治愈的希望

目前，CAR-T细胞治疗技术已经得到美国、日本、欧洲和中国等国家批准上市，应用于恶性肿瘤的临床治疗。



治疗时(10年前)



现在

治愈病例



2012年，患有急性淋巴细胞白血病的7岁女孩Emily Whitehead接受CD19-CAR-T细胞治疗，目前已无癌生存10年。

国内情况



国内两款获批CAR-T疗法已累计完成超过400位患者的治疗，均表现出较好的安全性与疗效，都达到完全缓解出院。



历时两个月，我国首例CAR-T治疗的患者出院，120万花的值不值？

2021
09/16
19:00

知了生物
已编辑

案例回放：

2019年6月陈女士确诊为弥漫性B大细胞淋巴瘤，因年纪较大，很多治疗方式都不适合，本已绝望的她，在今年6月份，看到了希望——我国首款CAR-T细胞药物上市。

陈女士罹患的弥漫性B大细胞淋巴瘤，在临床上较为常见，占所有淋巴瘤的三分之一。自临床所采取的治疗手段主要是手术和放疗，很多患者在治疗后都出现了耐药和复发。

分享



评论



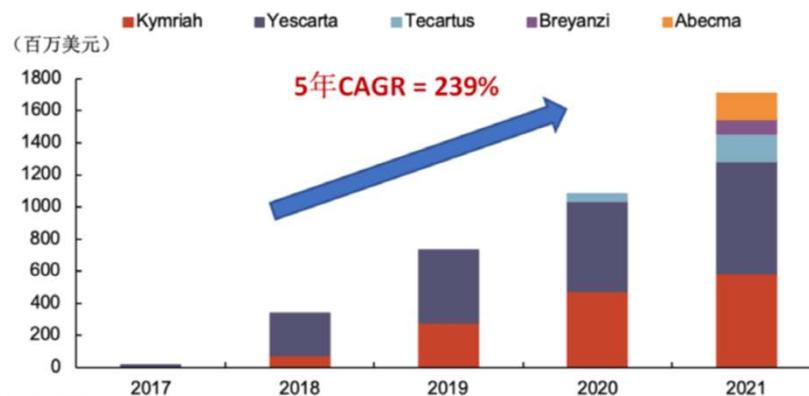
CARs细胞疗法——癌症治愈的希望

239%

CAR-T复合年均增长率

此处添加详细文本描述，建议与标题相关并符合整体语言风格，语言描述尽量精简

图 10: 全球已上市 CAR-T 产品历年销售总额



资料来源: Bloomberg, 光大证券研究所

全球销售

Kymriah和Yescarta均在2017年获批，是CAR-T界的“元老级”产品，2022年上半年业绩分别为2.63亿美元和5.06亿美元。

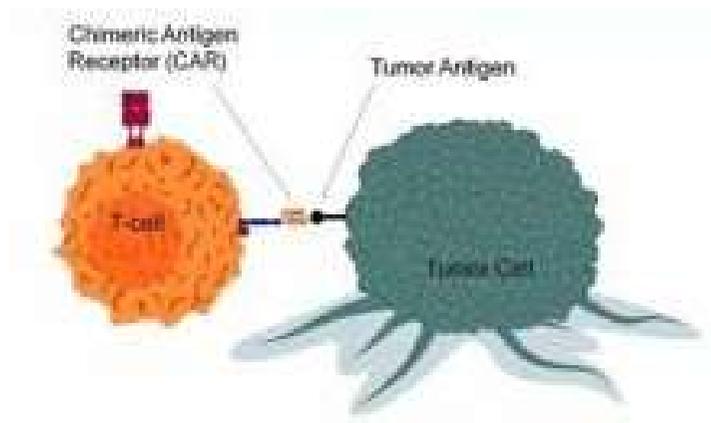


Yescarta销售额持续稳步上涨，一直在行业内处于领先水平，并且上涨趋势不减；Kymriah销售额今年上半年已呈下降趋势。这与Yescarta的定价比Kymriah低10.2万美元（37.3/47.5万美元）有关。

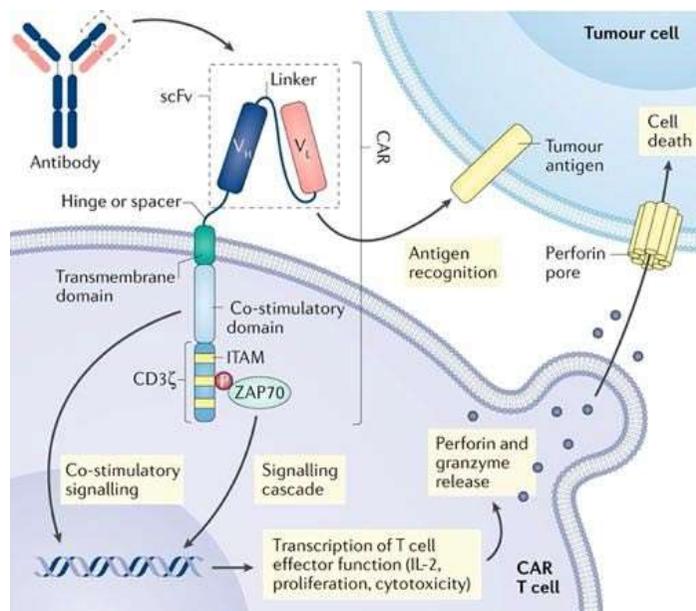
CAR-T治疗原理

- CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell, 嵌合抗原受体 T 细胞) 疗法: 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 细胞直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而被激活。
- CAR-T 杀伤肿瘤的机制: CAR 识别肿瘤抗原后, 激活 T 细胞的免疫通路, 相关基因表达上调, 分泌颗粒酶、穿孔素等物质直接介导肿瘤细胞溶解, 同时也分泌粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、干扰素- γ (IFN γ) 等炎症因子, 招募巨噬细胞等固有免疫细胞杀伤肿瘤组织。

CAR-T 治疗示意图

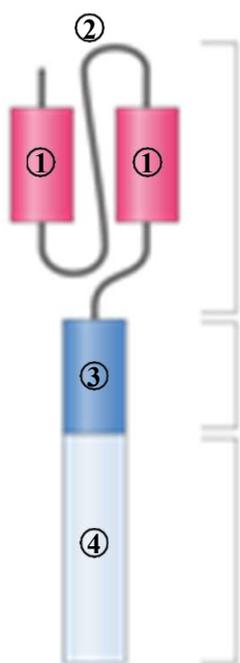


CAR-T 的作用机制



CAR-T结构及组成元件

CAR的结构



1. 抗原结合域 Antigen-binding site

- 抗原结合域是CAR的赋予靶抗原特异性的部分。历史上，抗原结合结构域衍生自单克隆抗体的可变重链（VH）和轻链（VL），它们通过柔性接头连接形成单链可变片段（scFv）。
- 亲和力是一个特别重要的抗原结合结构域参数，因为它从根本上决定了CAR的功能。为了识别肿瘤细胞上的抗原，诱导CAR信号传导并激活T细胞，CARs的抗原结合亲和力必须足够高，但又不能高到足以导致激活诱导表达CAR的T细胞死亡并触发毒性。

2. 铰链区域 Linker

- 铰链或间隔区定义为从跨膜结构域延伸结合单元的细胞外结构区。铰链的功能是提供克服空间障碍的灵活性，并有助于长度，以允许抗原结合结构域进入目标表位。

3. 跨膜结构域 Transmembrane domain

- 在CAR的所有组件中，跨膜结构域可能是特征最少的区域。跨膜结构域的主要功能是将CAR锚定在T细胞膜上，尽管有证据表明跨膜结构域也可能与CAR-T细胞功能相关。大多数跨膜结构域均来自天然蛋白，包括CD3 ζ ，CD4，CD8 α 或CD28。

4. 细胞内信号传导域 Signal transduction domain

- CAR工程中最受关注的焦点是理解CAR共刺激的效果：在1990年代后期设计的第一代CAR包含CD3 ζ 或FcR γ 信号传导域。绝大多数CAR依靠CD3 ζ 衍生的基于免疫受体酪氨酸的激活基序激活CAR-T细胞。

CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

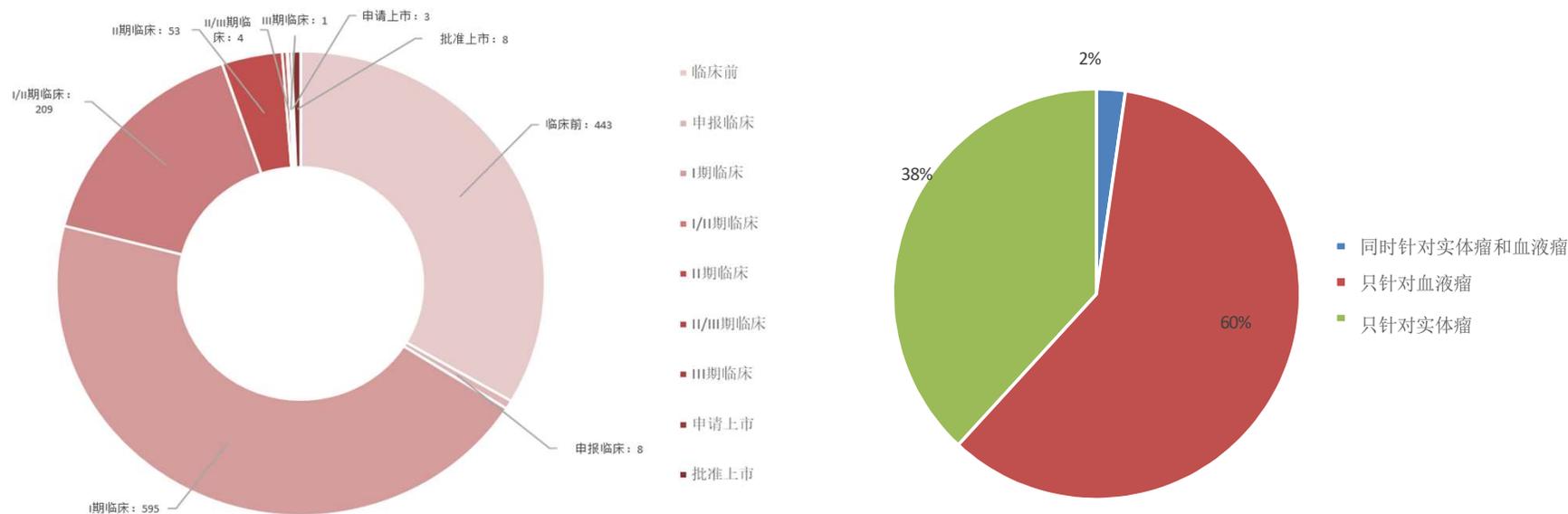
□CAR-T疗法适应症类型丰富，集中在肿瘤领域。截至2023Q1，全球CAR-T疗法1332个在研项目中1290个为肿瘤领域。其他适应症类型丰富，包括自身免疫性疾病、重症肌无力、免疫性血小板减少症、HIV-1感染、淀粉样变性、血管炎、衰老、CMV感染、膜性肾病、造血干细胞移植和A型血友病，但尚无获批上市项目，且多处于临床前阶段。

适应症	临床前	申报临床	I期临床	I/II期临床	II期临床	II/III期临床	III期临床	申请上市	批准上市
肿瘤	418	7	589	208	52	4	1	3	8
自身免疫性疾病	8	1	5	3	1	0	0	1	0
重症肌无力	0	0	1	0	1	0	0	0	0
免疫性血小板减少症	0	0	0	0	1	0	0	0	0
HIV-1感染	4	0	7	1	0	0	0	0	0
淀粉样变性	0	0	1	1	0	0	0	0	0
血管炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0
衰老	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CMV感染	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膜性肾病	1	0	0	0	0	0	0	0	0
造血干细胞移植	1	0	0	0	0	0	0	0	0
A型血友病	1	0	0	0	0	0	0	0	0

数据来源：医药魔方，西南证券整理

CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

- 截至2023Q1，CAR-T在研项目累计1332个。有435例处于临床前阶段，8例正在申报临床。877例正处于临床阶段，其中，604例处于I期临床，213例处于I/II期临床，55例处于II期临床，4例处于II/III期临床，1例处于III期临床。另有4例正在申请上市，8例已经成功上市，上市项目均针对血液瘤。
- 全球处于临床阶段的CAR-T细胞治疗项目集中在抗肿瘤领域，项目数量共854个，占比97%，其他非肿瘤治疗领域项目23个，主要为自身免疫性疾病治疗。在抗肿瘤项目中，血液瘤仍然是CAR-T项目最集中的治疗领域，只针对血液瘤开发的CAR-T项目549个，占比64%；只针对实体瘤开发的CAR-T项目295个，占比33%；同时针对血液瘤和实体瘤的项目有15个，占比仅为2%。

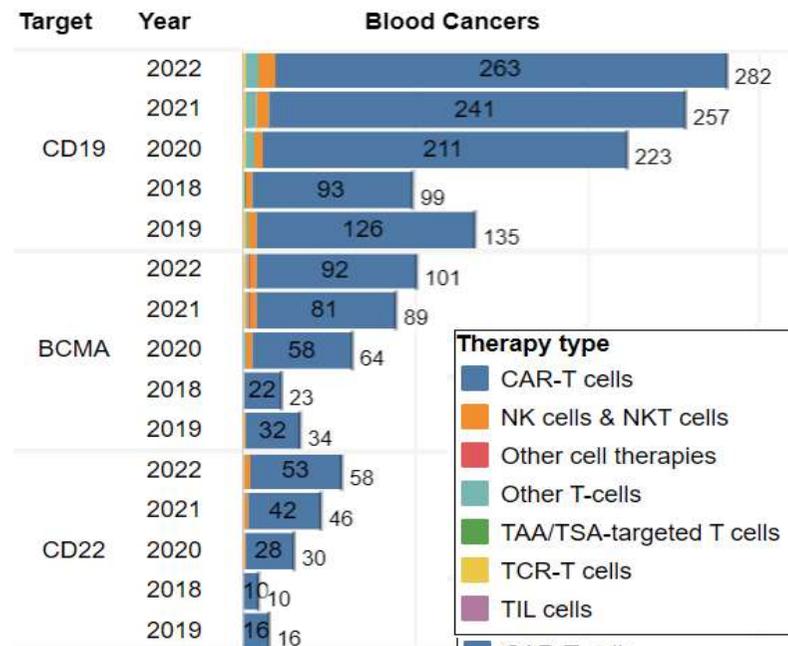
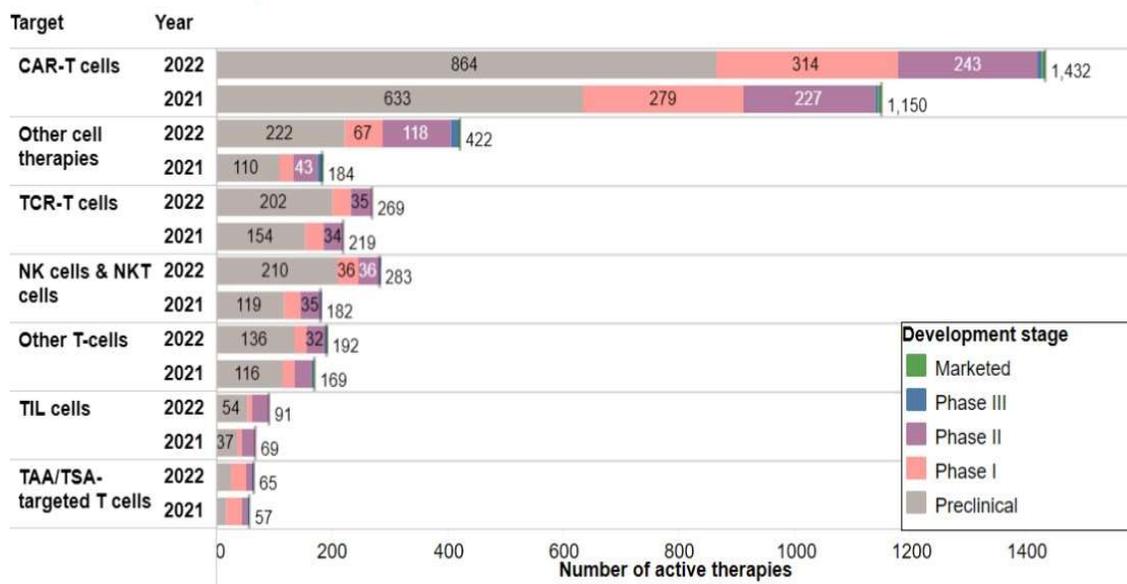


数据来源：医药魔方，西南证券整理

CAR-T全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域

□ CAR-T细胞疗法全球研发管线迅速增长，主要集中于血液瘤领域。据Cancer Research Institute数据，截至2022年6月，全球已有2756条在研细胞治疗管线，主要集中于血液瘤治疗，实体瘤进展缓慢，主要源于血液瘤处于均质环境，而实体瘤外部有癌症相关成纤维细胞产生的致密细胞外基质，能够捕获并组织CAR-T细胞穿透肿瘤，阻碍CAR-T细胞浸润，减弱杀伤活力。CD19、BCMA、CD22等都为血液瘤治疗热门靶点，其中CAR-T细胞疗法占比甚高，以CD19靶点为例，2022年CD19靶点共282条在研管线中，CAR-T疗法共263条管线，占比高达93.3%。

2,756 Active Cell Therapies in Development in 2022 Compared to 2,031 in 2021

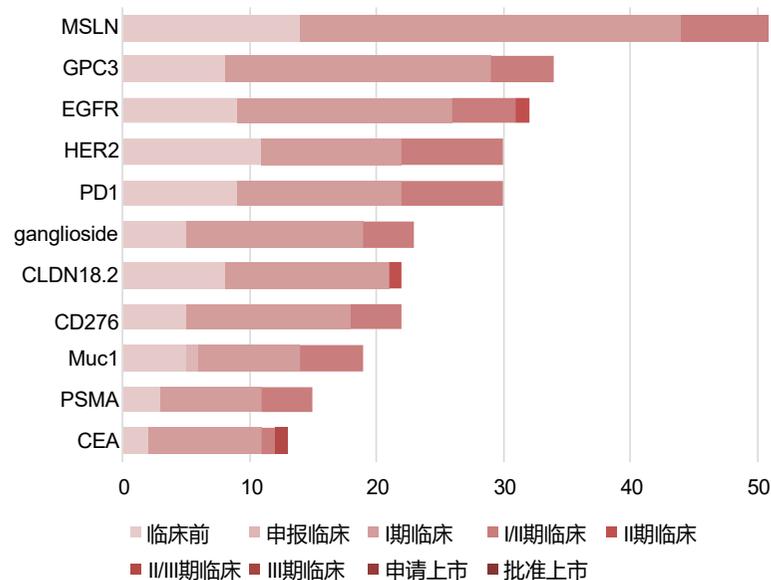


数据来源: CRI Analytics, 西南证券整理

实体瘤靶点：总体较为分散，研究相对滞后

- 总体实体瘤靶点较为分散，临床前项目主要靶点为MSLN、HER2和EGFR，临床项目靶点主要是MSLN、GPC3和EGFR，目前尚无申请上市及已批准上市产品，相关研究较血液瘤相对滞后。
- 实体瘤主要有以下热门靶点：
 - MSLN：14个临床前项目，30个处于I期临床，7个处于I/II期临床。
 - GPC3：8个临床前项目，21个处于I期临床，5个处于I/II期临床。
 - EGFR：9个临床前项目，17个处于I期临床，5个处于I/II期临床，1个处于II期临床。
 - HER2：11个临床前项目，11个处于I期临床，8个处于I/II期临床。

适应症	靶点
食道癌	CLDN18.2, CEA, Tn-Muc1, HER2
胰腺癌	CLDN18.2, MSLN, CEA, HER2, PSCA, CD276
胃癌	HER2, CLDN18.2, CEA, EpCAM
乳腺癌	HER2, MSLN, CEA, EGFR, PD1
肺癌	EGFR, MSLN, GPC3, CEA, ROR1, CD276, PD1, MUC1
胶质母细胞瘤	HER2, EphA2, CD267, PDL1, EGFRVIII, PSMA
卵巢癌	CLDN18.2, MSLN, CD276, PLAP, CD70, ROR1
黑素瘤	GPC3, CD20, ALPP, gp100
宫颈癌	MSLN, CD70
肝细胞癌	GPC3, CD276
前列腺癌	PSMA, KLK2
结肠癌	CEA, NKG2D
间皮组织肿瘤	MSLN



数据来源：医药魔方，西南证券整理

CAR-T的痛点与挑战

CAR-T昂贵的价格注定只能成为贵族药，
无法造福普通人！

痛点 与 挑战

价格昂贵

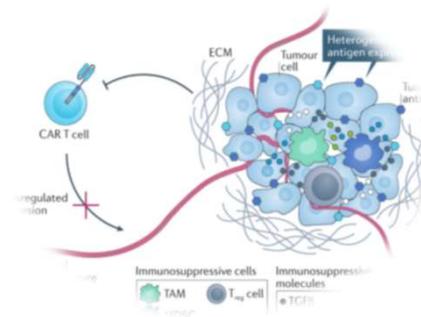
- 成本高、价格贵，病人接受度差。
- 美国上市产品在37.3-47.5万美元/剂；中国上市的2款分别为120、129万元/剂。

适应症局限

- 实体瘤效果欠佳
- 靶抗原异质性、渗透性差等。

副作用大

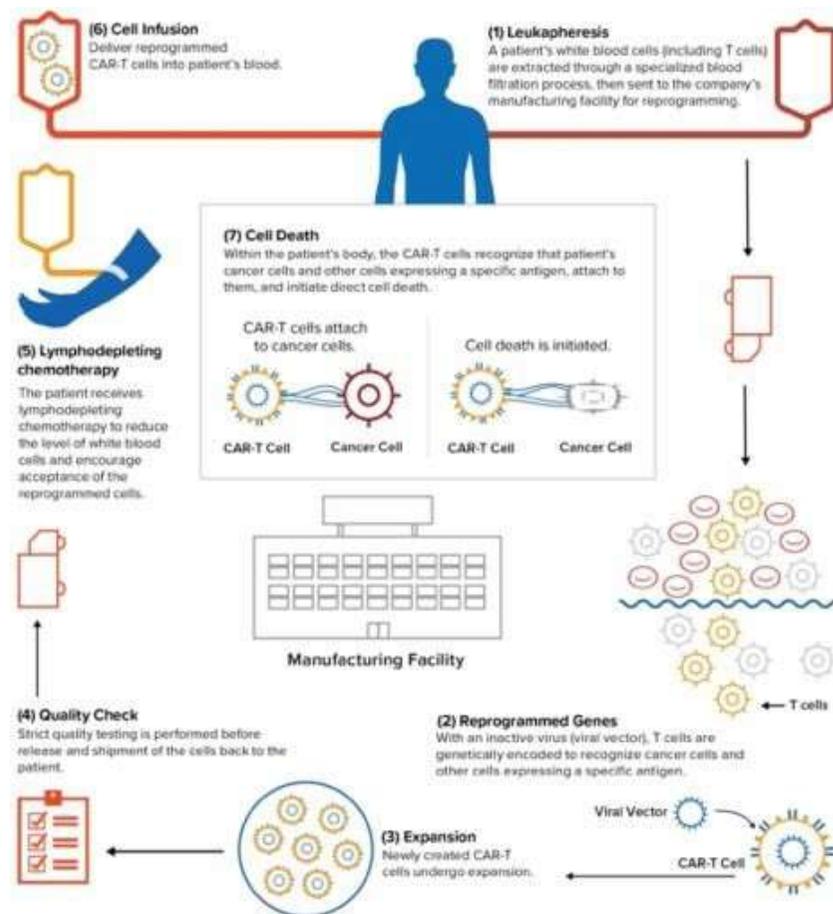
- 细胞因子释放综合征
- 持续高烧（40°C左右）、低血压和炎症，严重的危及生命。



CAR-T的生产：制备流程复杂，耗时较长

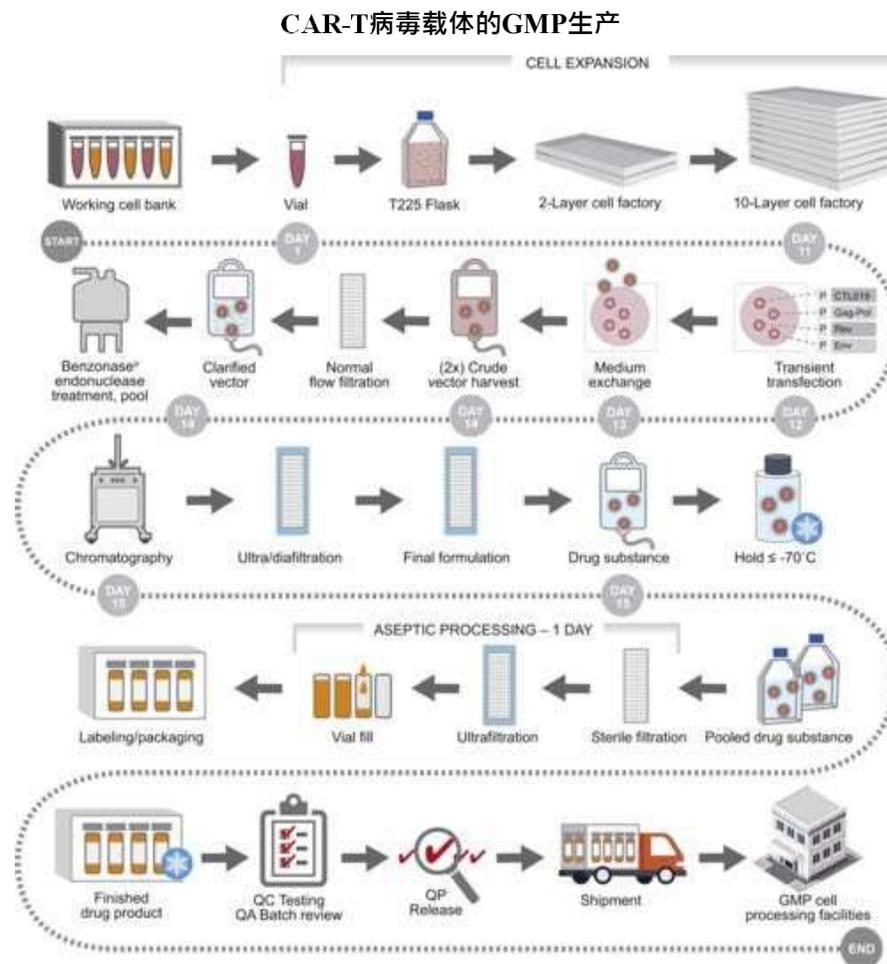
流程耗时：已披露的临床试验CAR-T的从收集到回输的时间大多在10-25天左右，**已上市的Kymriah 制备耗时为22天，Yescarta则为17天。**其中获取并激活T细胞耗时1天，载体转染耗时约2天，扩大培养耗时7天左右，制剂及质控耗时3天左右。

CAR-T细胞制备的成功率：诺华的工艺要求过高，加上产品上市后团队解散，大量技术人员流失，制备成功率约只在50%；Yescarta在 ZUMA-1研究中的制备成功率约在90%。随着技术的不断成熟，现在CAR-T制备的成功率能达到95%左右。



病毒载体是自体CAR-T成本的最大组成部分

- 病毒载体的整个生产过程需满足GMP级别要求，并进行额外的放行检测，加上昂贵的转染试剂和质粒以及相对较低的转染效率，使得病毒载体的生产成本较高，达到约2.5万美元/剂，占到了CAR-T总体生产成本的近30%。
- 当对病毒载体的需求量增大时，可降低其生产成本；以GSK的慢病毒载体为例，生产100剂CAR-T慢病毒载体时，成本约2.5万美元/剂；生产1000剂时，成本约4,000美元/剂；生产10,000剂时，成本约1500/剂。





03 CAR-NK——同种异种更有优势



NK细胞



NK细胞（自然杀伤细胞，Natural Killer）是先天免疫系统的重要组成部分。

是抗肿瘤的第一道防线，能迅速杀伤肿瘤细胞。

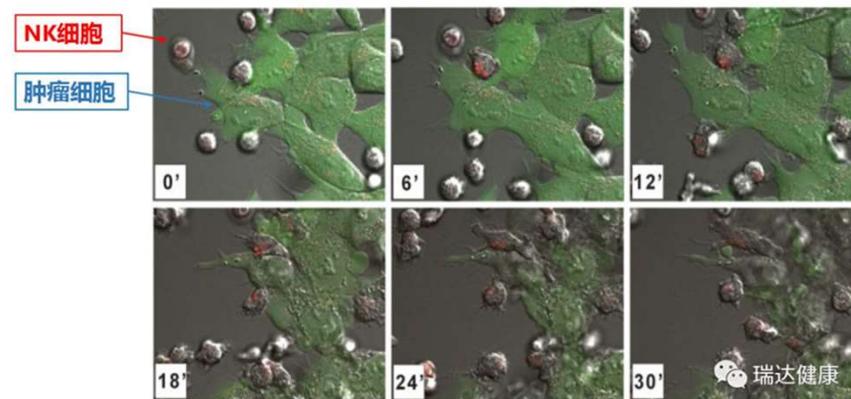
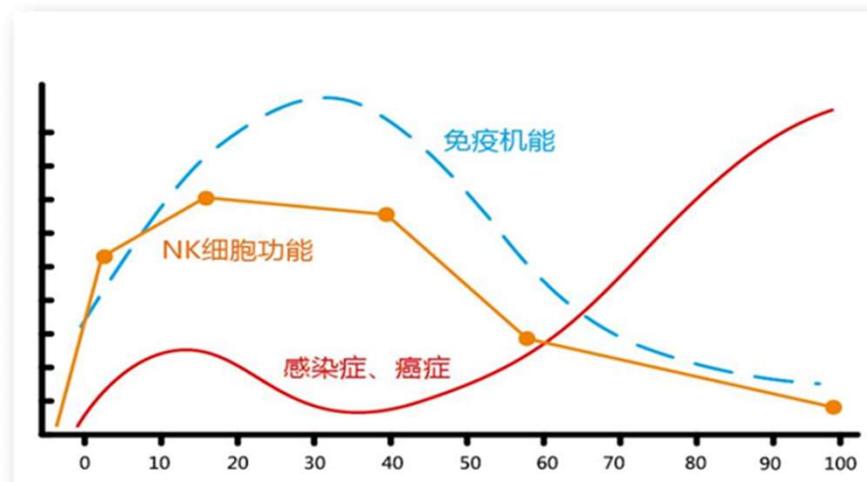


CAR-NK可赋予NK细胞靶向特定肿瘤的能力。

CAR-NK细胞除了以CAR依赖的方式杀死肿瘤靶细胞外，还可通过激活非CAR依赖的机制杀伤肿瘤细胞。

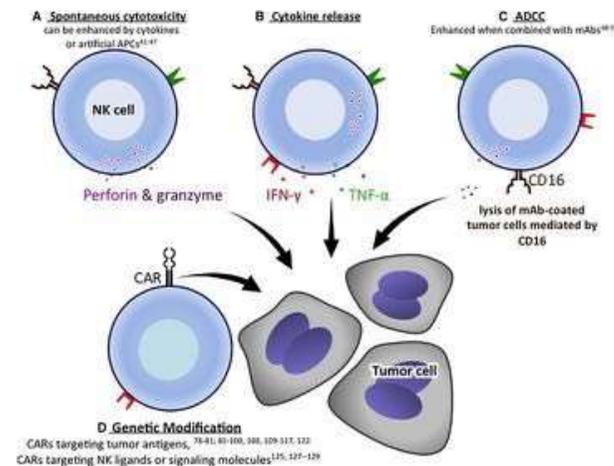
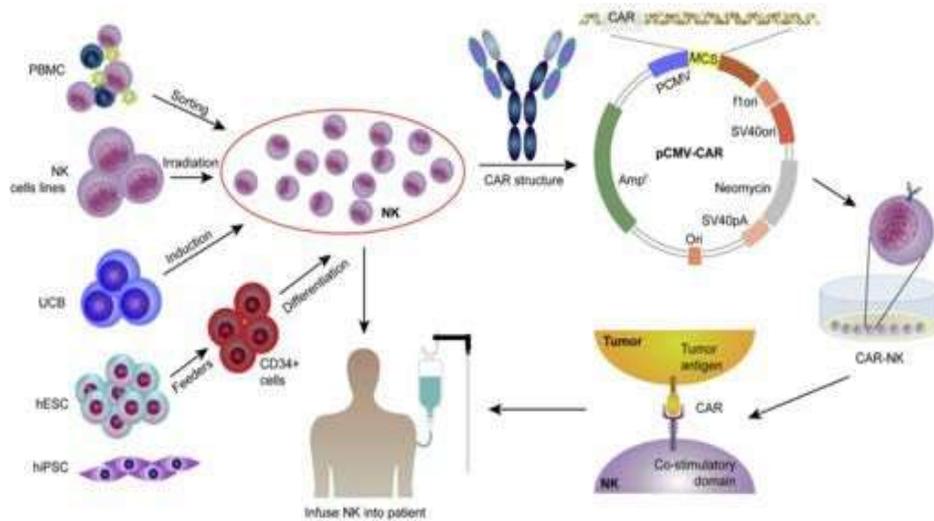


2020年，CAR-NK细胞治疗入选权威学术期刊《自然-医学》评选的生物医学领域十大瞩目进展。



CAR-NK细胞治疗技术概览

- NK细胞主要来源于骨髓CD34+淋巴细胞，但不同于T/B淋巴细胞，属于固有免疫的免疫细胞。NK细胞在人体内的作用就是杀伤病毒感染的细胞和肿瘤细胞。
- NK细胞杀伤靶细胞的三种机制：（1）通过释放含有穿孔素和颗粒酶的细胞质颗粒直接杀伤靶细胞。（2）释放细胞因子（IFN- γ 、TNF- α ），通过与肿瘤细胞表面相应受体的相互作用诱导肿瘤细胞凋亡。（3）Fc受体CD16与抗体的Fc段结合，可激发抗体依赖的细胞介导的细胞毒性（ADCC）来杀伤细胞。



CAR-NK治疗流程

CAR-NK的优势

A 通用性强、成本低

- 不需要人类白细胞抗原(HLA)匹配，无移植物抗宿主反应，因此可异体使用。大大降低治疗费用。

B 肿瘤杀伤能力强

- NK细胞具有更多的肿瘤杀伤途径，包括分泌穿孔素、颗粒酶，激活凋亡途径以及介导ADCC。

C 适应症广

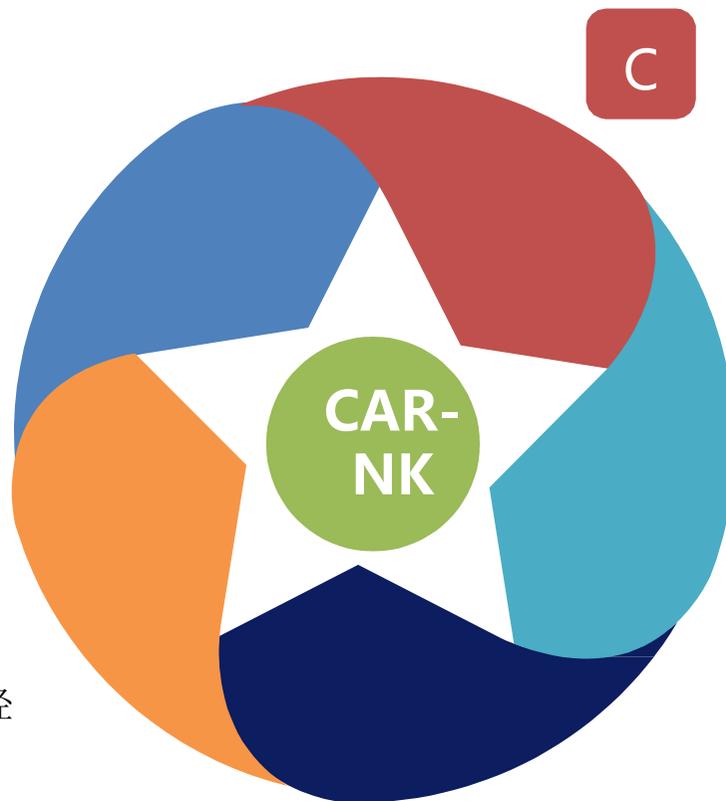
- 广泛用于各种癌症治疗，包括血液肿瘤和实体瘤，有望突破CAR-T疗法难以治疗实体瘤的瓶颈。

D 安全性好

- 不分泌炎症因子，不诱发细胞因子风暴；体内存活周期短，不易产生长期毒性。

E 细胞来源广泛

- 进入临床阶段的NK细胞疗法的细胞来源主要包括外周血、脐带血、NK-92细胞系、iPSC和hESC。



进入临床研究的主要CAR-NK药物

- 截止2022年上半年，共有18个公司的31款CAR-NK细胞药物进入临床研究阶段，其中I期临床31个，II期临床2个；中国有6个公司的13个药物进入临床研究。
- 初步的在研药物和多个研究者发起的临床试验结果显示，CAR-NK具有很好的肿瘤杀伤作用。

企业/ 研发机构	项目名	靶点	适应症	临床进度
Nkarta	NKX101	NKG2D	血液恶性肿瘤、实体瘤	临床 I 期
Artiva is Pharma	K-NK002	PM21-NK 细胞疗法	预防急性髓系白血病和骨髓增生异常综合症患者的 HSCT 移植后复发	临床 II 期
	K-NK003	FC21-NK 细胞疗法	r/r 急性髓系白血病	临床 I 期
	KNK-ID-101	PM21-NK 细胞疗法	COVID-19 新冠病毒	临床 I / II a 期
Fate Therapeutics	FT500	PD1/PD-L1	实体瘤, CPI	临床 I 期
	FT516	CD20, PD-L1	急性髓系白血病, BCL, 实体瘤	临床 I 期
	FT596	CD19, CD20	BCL	临床 I 期
	FT538	CD38	急性髓系白血病, 多发性骨髓瘤	临床 I 期
Takeda	-	CD19	B 细胞恶性肿瘤, 其他癌症	临床 I / II a 期
Celularity	CYNK-001	-	急性髓系白血病, 多形性胶质母细胞瘤	临床 I / II a 期
	CYNK-101	-	HER2+胃癌	临床 I / II a 期
Affimed Therapeutics	AFM13	CD30	CD30+实体瘤	临床 I 期
NKMax America	SNK01	-	多种实体瘤	临床 I / II a 期
Artiva	AB101	-	B 细胞恶性肿瘤	临床 I 期
GT Biopharma	GTB-3550	CD16, CD383, IL-15	急性髓系白血病, CD33+骨髓增生异常综合征	临床 I 期
Glycostem Therapeutics	GTA002	-	急性髓系白血病, 多发性骨髓瘤, 实体瘤	临床 II 期
Fortress Biotech	CND0-109	活化免疫系统	急性髓系白血病	临床 I / II 期
Gamida Cell	GDA-201	增强 ADCC	非霍奇金淋巴瘤	临床 I 期

资料来源: 医药魔方, 光大证券研究所截至 2022 年 2 月 20 日

企业/ 研发机构	NCT 号	靶点	适应症	临床进度
科伦生物	NCT05008575	CD33	急性骨髓性白血病	I 期
启进生物	NCT04324996	NKG2D, ACE2	COVID-19	I / II 期
	NCT03940820	ROBO1	实体瘤	I / II 期
阿思科力生物	NCT03940833	BCMA	多发性骨髓瘤	I / II 期
	NCT03941457	ROBO1	胰腺癌	I / II 期
	NCT03931720	ROBO1	恶性肿瘤	I / II 期
博生吉医药	NCT02944162	CD33	急性髓系白血病	I / II 期
	NCT02892695	CD19	急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、滤泡性淋巴瘤	I / II 期
	NCT04004637	CD7	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤、NK/T 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病	I 期
	NCT02742727	CD7	急性髓系白血病	I / II 期
先博生物	NCT02839954	MUC1	肝细胞癌、胃癌、胰腺癌	I / II 期
	NCT04796675	CD19	急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤	I 期
优赛诺	NCT04796688	CD19	急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤	I 期

资料来源: 医药魔方, 光大证券研究所截至 2022 年 2 月 20 日

CAR-NK药物临床研究结果 (1)

NKX019 1B cells x 3 doses		
	ORR (CR, PR)	CR
All NHL	5/6 (83%)	3/6 (50%)
LBCL#	1/2 (50%)	1/2 (50%)
MCL	1/1 (100%)	1/1 (100%)
FL	2/2 (100%) [2 PR]	0/2 (0%)
MZL	1/1 (100%)	1/1 (100%)
B-ALL	0/2 (0%)	0/2 (0%)

Nkarta(NASDAQ:NKTX) 可卖空

\$7.77 -0.20 -2.51%

盘前交易 **14.81 +7.04 +90.60%**

最高: 8.10	今开: 7.86	成交量: 11.08万股	换手: 0.34%
最低: 7.55	昨收: 7.97	成交额: 85.74万	振幅: 6.90%
52周最高: 40.64	量比: 1.09	市盈率(TTM): 亏损	市净率: 1.02
52周最低: 7.55	委比: 42.86%	市盈率(静): 亏损	市销率: 3039917.96
每股收益: -2.61	股息(TTM): --	每手股数: 1	总市值: 2.56亿
每股净资产: 7.61	股息率(TTM): --	最小价差: 0.01	总股本: 3300.96万
机构持股: --	Beta: --	空头回补天数: --	货币单位: USD

NantKwest公司的CAR-NK

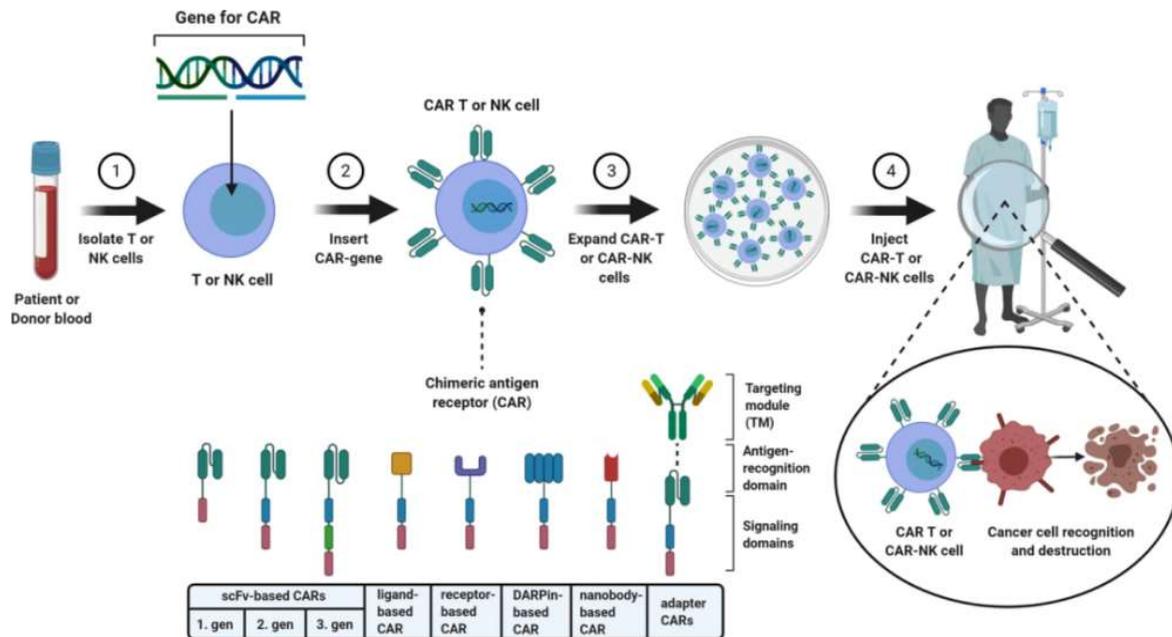
2021年1月, 发布了 PD-L1.t-haNK与IL-15 联合治疗转移性胰腺癌的数据, 在 11 位接受治疗的受试者中, 前 10 位得到了部分缓解, 一位患者得到了完全缓解。消息一出, NantKwest 的股价随之上涨 91%。

2022年4月25日, 发布了CAR-NK细胞疗法 NKX101治疗血液瘤的初步临床数据。NKX101治疗AML的高剂量组, 5例患者3例CR, 其中2例MRD转阴。当天Nkarta股价翻倍。

NKX019在6名复发/难治性B细胞恶性肿瘤(NHL)患者中, 高剂量组6名患者中5名获得了部分缓解(83% ORR), 其中3名获得了完全缓解(50% CR)。

CAR-NK药物临床研究结果 (3)

- 2021年12月13日，ASH年会上，Fate Therapeutics公司发布了FT596项目治疗复发/难治性B细胞淋巴瘤（BCL）患者的1期研究数据。25例患者中，15例患者（60%）患有侵袭性B细胞淋巴瘤，15例患者（60%）对既往治疗无效，8例患者（32%）先前接受过自体CD19 CAR-T细胞治疗。
- **单剂量、单周期**治疗，18例患者（69%）在第29天达到客观缓解，包括12例患者（46%）达到完全缓解。联合组共12名患者，9例患者（75%）第29天达到了客观缓解，其中包括7例患者（58%）达到完全缓解。



CAR-NK技术受资金追捧

SciPhi 生辉

2020年CAR-NK领域交易事件

公司	事件	金额 (美元)
Catamaran Bio	A轮融资	4200万
Artiva Biotherapeutics	A轮融资	7800万
赛诺菲	收购NK细胞疗法“现货”公司Kiadis	3.58亿
Fate Therapeutics	与Janssen开展关于CAR-T、CAR-NK全球合作，可能拿到里程碑付款	30亿
百时美施贵宝	与Dragonfly Therapeutics达成合作开发CAR-NK疗法	5000万
Nkarta	上市	11.52亿
恒润达生	B+轮融资，用于CAR-T、CAR-NK、TCR-T疗法研发	2亿元

- CAR-NK技术在资金市场活跃，2020年内 CAR-NK 领域交易额累计达到 47 亿美元，其中国外累计发生了 6 笔交易，金额高达 35.33 亿美元。
- 2021年1月28日，Artiva Biotherapeutics将其即用型同种异体CAR-NK技术授权默沙东，总交易额为18亿美元。

CAR-NK优势与存在问题



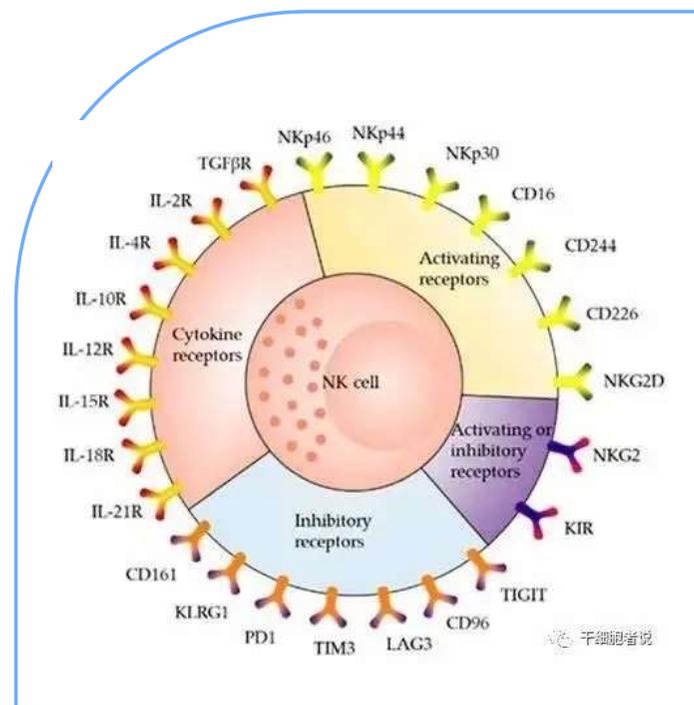
优势

- CAR-NK药物疗效显著;
- 工艺简单;
- 通用性强;
- 适应症广泛



存在问题

目前所有的CAR-NK药物仍然是采用的慢病毒作为载体，成本仍居高不下。





04 其他类型细胞治疗

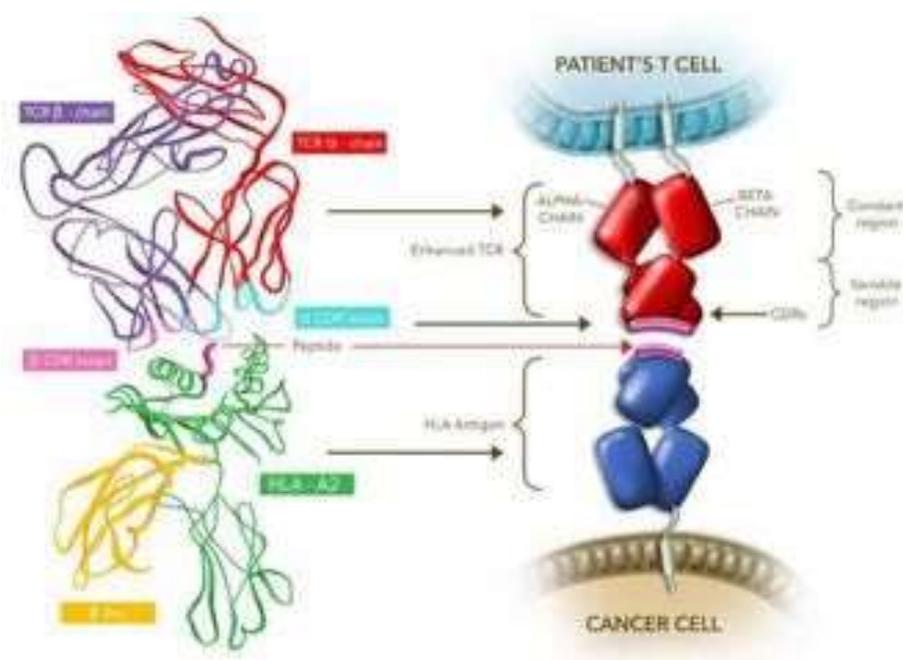


TCR-T治疗技术概览

TCR-T技术特点:

- TCR-T与CAR-T都是将患者自身的T细胞抽取出来后，进行体外改造后回输回患者体内。但是区别在于两者识别抗原的机制不同。
- 与CAR相比，TCR作为T细胞治疗中的抗原识别元件，能够识别更大范围的潜在的肿瘤特异性抗原，特别是对低水平/变异的胞内抗原的超敏感性识别，而CAR仅仅识别细胞表面的肿瘤抗原。
- 据统计，细胞表面抗原在潜在治疗目标中仅占到10%左右，胞内抗原则占到了90%。该技术瞄准的就是实体肿瘤。

Adaptimmune工程T细胞原理图



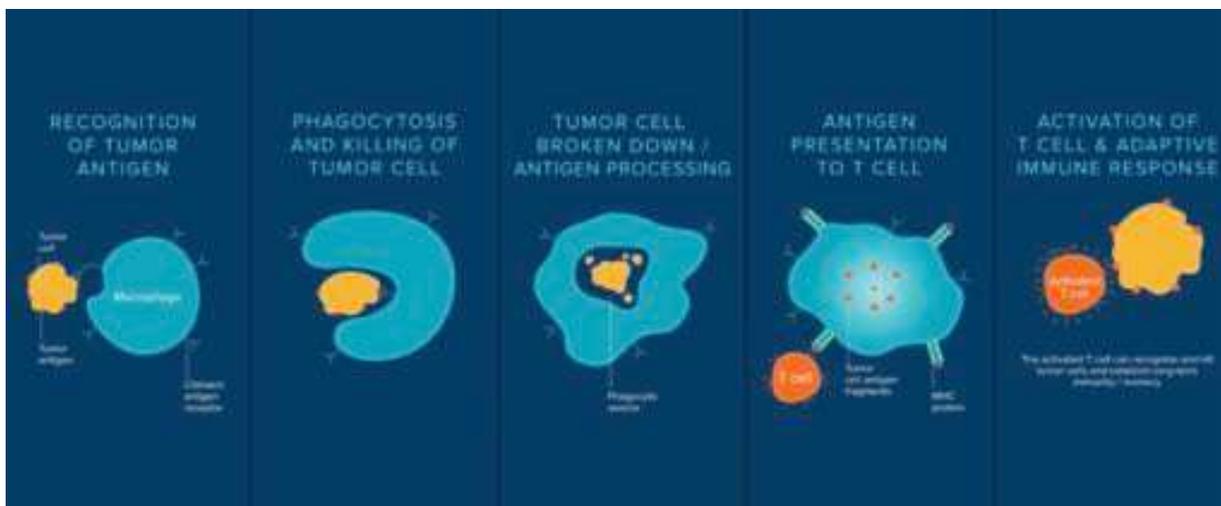
- Adaptimmune是TCR-T疗法领域的领导者，目前其针对MAGE-A10、MAGE-A4和AFP等靶点开发的细胞疗法（SPEAR T Cells）均已经进入临床，最快已进入临床2期。在肝癌、黑色素瘤、头颈癌等有部分缓解

CAR-Macrophage细胞治疗技术概览

CAR-Macrophage技术特点:

- CAR-M细胞治疗的存在也是基于CAR-T对实体肿瘤疗效不佳而应运而生的一种细胞免疫治疗方式。CAR-M技术主要是将特定的CAR基因转染到由多功能造血干细胞iPSC诱导的巨噬细胞内，使巨噬细胞能够特异性的对抗相应的肿瘤细胞。在将CAR基因转染之后，CAR-M细胞便获得了对抗肿瘤的特异性。

CAR-M抗肿瘤原理示意图



1. CAR-M通过靶向Her2靠近肿瘤细胞；
2. CAR-M吞噬肿瘤细胞，起到肿瘤杀伤作用；
3. CAR-M消化并递呈肿瘤抗原；
4. CAR-M活化T细胞；
5. 被活化的T细胞进行肿瘤杀伤作用。

CAR-M技术难点及现状:

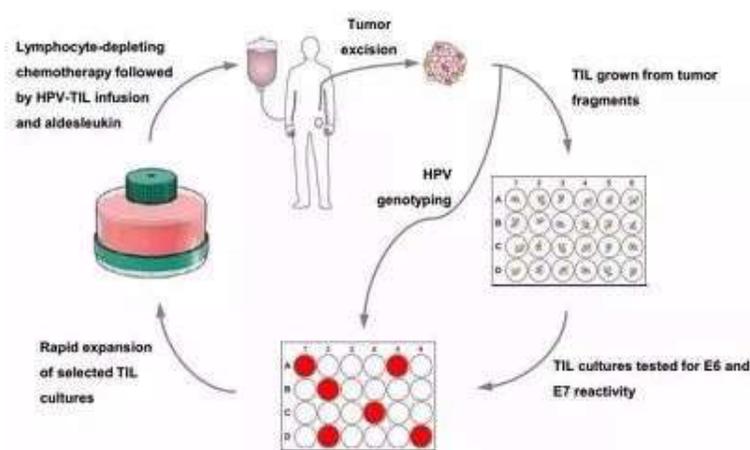
- 难点：巨噬细胞本身就会吞噬细胞和物质，因此如果采用传统的用慢病毒作为载体的基因导入方式就会让转染的效率非常低。
- 目前CAR-M技术的领导企业是由来自宾夕法尼亚大学的CAR-T细胞治疗专家所创建Carisma Therapeutics。目前已有一款靶向HER-2的产品处于临床1期。

TIL细胞治疗技术概览

TIL技术特点：

- TIL（Tumor Infiltrating Lymphocytes，肿瘤浸润淋巴细胞）是一种从肿瘤组织中分离出的浸润淋巴细胞。这些淋巴细胞中有部分是针对肿瘤特异性突变抗原的T细胞，被认为是一种机体对肿瘤细胞特异性免疫反应。
- TIL疗法是解决细胞治疗五大难题（异质性难题、微环境抑制难题、T细胞不足难题、细胞制备成本难题以及制备周期难题）中第一个难题——异质性难题的捷径。
- 与CAR-T，TCR-T不同，该技术并不是简单的扩增回输，需要确定患者特定的突变，利用突变信息找到最有效的瞄准这些突变的T细胞，这些细胞具有精准识别能力，肿瘤识别率超过60%

TIL治疗流程

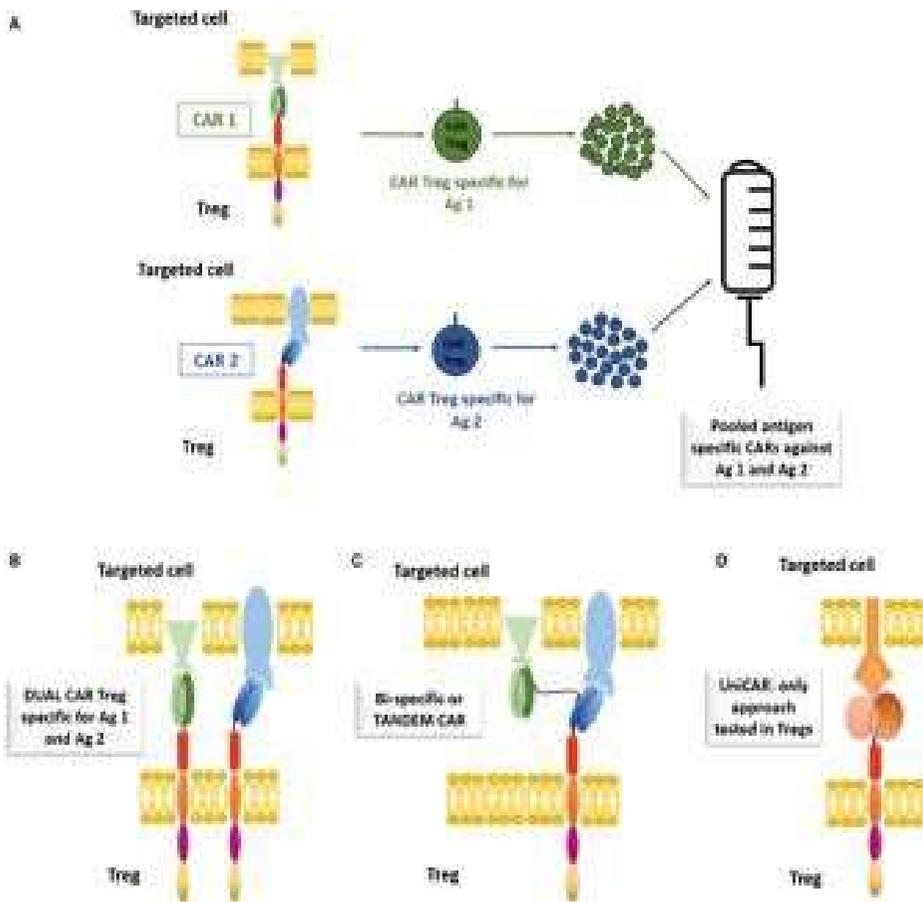


TIL临床数据：

- 1、宫颈癌：疾病控制率为85%，完全缓解率11%，客观缓解率44%；
- 2、卵巢癌：6例晚期转移性高级别浆液性OC患者在接受TILs疗法合并其他治疗，有一位患者部分缓解，其余患者经历了12个月的疾病稳定期；
- 3、肺癌：对于晚期肺癌的总缓解率为25%；
- 4、头颈癌：客观缓解率为44.4%，87.5%的患者肿瘤缩小；
- 5、肉瘤：客观缓解率为33.3%。
- 6、黑色素瘤：最近AACR会议临床结果显示LN-144疾病控制率达到了80.3%，有4.5%为完全缓解，31.8%为部分缓解，其客观缓解率达到了36.4%。

CAR-Treg细胞治疗技术概览

工程化CAR-Treg技术简介



Treg来源及机制：

- 调节性T细胞（Treg）是T细胞的一个子集，具有维持体内平衡和预防自身免疫的功能。Tregs占CD4+T细胞总数的5-10%，其特征是CD4、CD25、FOXP3和低水平CD127的共同表达。高水平的FOXP3和特异性去甲基化区域（TSDR）的去甲基化是Treg的显著特征。
- Tregs分为胸腺来源的Tregs（tTregs）和外周来源的Tregs（pTregs）。Tregs在预防自身免疫性疾病方面的作用，Tregs在促进免疫耐受方面具有明显的潜力和很好的应用前景。
- CAR-Treg技术就是将CAR基因导入Treg细胞，使其能够特异性的抑制相应的T细胞，使其不能发挥作用。这在自身免疫性疾病、器官移植排异等疾病中有着非常广阔的前景。



05 CAR-T发展趋势



(1) 通用型CAR-T：未来发展趋势

- 全球范围内已经上市的CAR-T产品都属于自体疗法，其制备需要对每个癌症病人自身的T细胞进行改造，并在扩增后重新输回该病人体内，属于量身定制的患者特异性药品。但是，部分病人T细胞无法用于制备CAR-T
- 国内外已有多家研究机构和制药公司在推动开发同种异体或通用CAR-T疗法，这些疗法可以从健康的供体细胞或其他现成细胞来源大量产生，经过工程改造以表达所需的CAR，然后用于多个患者。目前国内进展最快的是亘喜生物，2020年4月获得了国内首张异体CAR-T临床批文，有望成为国内首个在异体CAR-T技术领域取得突破的企业。

企业	在研产品情况	融资情况
邦耀生物	即将开展用于治疗MM的通用型BCMA-CAR-T的临床试验；针对前列腺癌治疗的PSMA-UCAR-T获得了良好的促进肿瘤杀伤的效果	2013年成立
克睿基因	有多个UCAR-T研发管线	2016年12月，天使轮，东土盛唐投资，尚信资本
森朗生物	通用型CAR- γ δ T技术正处于临床前研究阶段	2017年10月，A轮，君瑞安科技、乐仁堂投资 2018年12月，B轮，新余先创通畅投资、国创投资
亘喜生物	已开发出FasT CAR技术和off-the-shelf CAR-T技术，2款产品已经进入人体临床研究阶段	2017年8月，天使轮，肇衡投资、崇凯创业 2017年11月，A轮，通和资本投资7000万人民币 2018年9月，B轮，淡马锡投资、礼颐投资、翼朴资本、King Star Captial、妙济医疗、苏州民投投资8500万美元 2019年2月，B+轮，淡马锡投资 2021年1月，IPO轮，招募2.09亿美元
茂行生物	重点开发靶向CD19、BCMA等靶点的同种异体CAR-T产品	2017年成立
北恒生物	拥有数个在研细胞治疗产品，有望在肿瘤及免疫疾病的免疫细胞治疗领域取得突破	2019年2月，A轮，德诚资本、方正和生投资数亿人民币

(1) 通用型CAR-T: 未来发展趋势

- 相较于自体CAR-T，通用CAR-T公司更少的原因在于其技术门槛更高，安全风险更大：
- 目前进入临床开发的通用CAR-T企业还较少，并且都在临床早期阶段。国内外不超过10家，且主要集中在拥有基因编辑技术的生物技术公司中，如Cellectis、Precision、Celyad、CRISPR Therapeutics等；
- 通用CAR-T的安全风险更大主要是因为除了CRS反应之外，还会发生TCR敲除率或者患者清淋不彻底而造成的移植物抗宿主反应（GvHD）或者宿主对于外来细胞的排异反应（HvG），进而导致治疗失败，严重时，导致患者死亡。Cellectis的UCAR-T123的临床试验曾因造成受试者死亡而被FDA叫停，之后在修改临床方案后又获重启，而之后其针对多发性骨髓瘤的UCAR-T CS1A的临床试验造成一位患者出现CRS，并在治疗25天后死于心脏骤停，之后被FDA紧急叫停；
- 此外，UCAR-T在体内存留时间较短，患者复发较快；

自体CAR-T vs. 异体CAR-T

Characteristic	Autologous CAR T cells	Allogeneic CAR T cells
Origin of the donor	Patient	Healthy donor
Production and manufacturing process	Complex logistics; delay from leukapheresis to CAR-T cell administration; variations of T-cell characteristics according to the patient's immune characteristics and influence of previous treatments	Scaled-up industrialized process in which a high number of CAR T cells can be produced and cryopreserved from a single donor; batches immediately available for patient treatment; possible standardization of T cell characteristics
Clinical indications	Haematological malignancies (demonstrated activity); solid tumours	Haematological malignancies (ongoing trials); solid tumours
Main issues/risks	Cytokine release syndrome; CAR-related gene modifications; potential long-term side effects (B cell aplasia for anti-CD19 CAR T cells)	Cytokine release syndrome; CAR and/or gene editing-related gene modifications; GVHD; rejection of allogeneic cells; toxicity in the case of intense lymphodepletion
Persistence	Intermediate to long (months to years)	Short to intermediate (weeks to months)
Redosing	Limited by the number of cells	Not limited by the number of cells but risk of alloimmunization
Cost	Currently high (may decrease in the future)	Expected to be moderate

通用型CAR-T研发格局

研发公司	产品名	靶点	基因编辑工具	临床开发阶段
Allogene Therapeutics	ALLO-715	BCMA	TALEN	I期
Allogene Therapeutics and Servier	UCART19	CD19	TALEN	I期 (r/r B-ALL)
Cellectis	UCART123	CD123	TALEN	I期 (AML)
	UCART22	CD22	TALEN	I期 (B-ALL)
	UCARTCS1	CS1	TALEN	I期 (MM)
Celyad	CYAD-101	NKG2D	逆转录病毒	I期 (CRC)
CRISPR Therapeutics	CTX110	CD19	CRISPR/Cas9	I/II期 (DLBCL)
	CTX120	BCMA	CRISPR/Cas9	I期 (MM)
Precision BioSciences	PBCAR-0191	CD19	ARCUS/AAV6	I期 (NHL/ALL)
	PBCAR-20A	CD20	ARCUS/AAV6	I期 (CLL/SLL/MCL)
Gracell	GC007g	CD19	慢病毒	I期 (B-ALL)

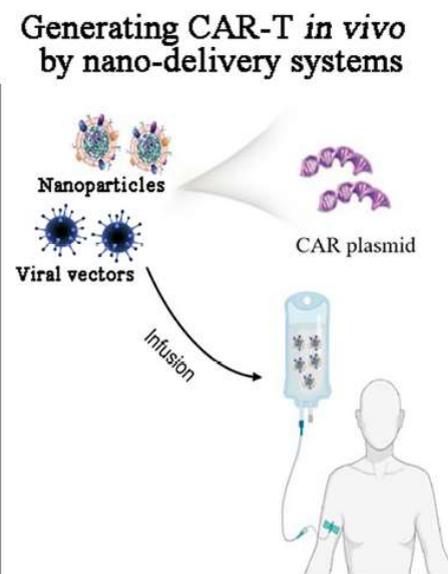
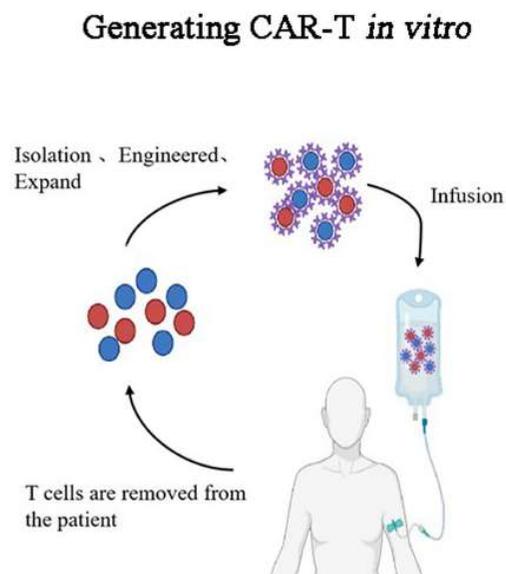
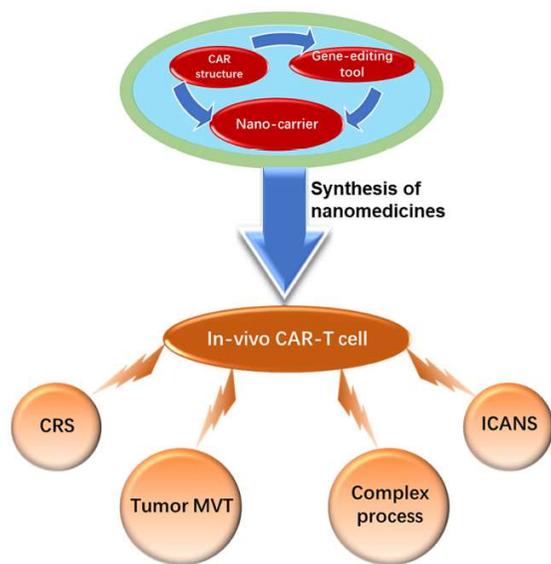
(2) 从单靶点CAR-T迈向多靶点时代

- ❑ **联合CAR-T:** 两个不同靶点CAR-T细胞系混合或序贯治疗，每种细胞表达不同的抗原特异性CAR；
- ❑ **Dual CAR:** 通过共转染等方式使单个T细胞共同表达两个独立CAR结构，防止抗原逃逸，增强抗肿瘤效果
- ❑ **双靶点串联CAR-T:** 两个不同抗原结合结构域串联表达在同一工程化T细胞上引起不同应答；
- ❑ **三靶点CAR-T:** 单个T细胞表面同时表达三个CAR并具有各自独立的信号传导途经的CAR-T细胞，其功能增强可能是由增强的T细胞激活信号、广泛肿瘤抗原覆盖范围和强大免疫突触形成所致。

研发单位	试验药品	适应症	靶点	试验阶段	入组人数	最优剂量有效性
Miltenyi Biotec	MB-CART19.1; anti-CD22-CAR-T cells	B细胞急性淋巴细胞白血病	CD19/CD22	II期	225	CR: 99.0%
优卡迪	bispecific CD19/22 CAR T cells	B细胞急性淋巴细胞白血病	CD19/CD22	I/II期	26	CR: 100% vs 91.7%
Autolus Therapeutics	AUTO3	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD19/CD22	I/II期	30	CR: 54%; ORR: 68%
波睿达	CD19 CAR-T;CD22 CAR-T	B细胞淋巴瘤	CD19/CD22	I期	36	ORR: 72%
Poseida Therapeutics	P-BCMA-101	多发性骨髓瘤	CD20/BCMA	I期	22	ORR: 73% vs 71%
复星凯特	阿基仑赛	大B细胞淋巴瘤	CD19/CD20	II期	27	ORR: 88%
爱康德	anti-BCMA CAR T cells; anti-CD19 CAR T cells	多发性骨髓瘤	CD19/BCMA	II期	22	CR: 14%; ORR: 95%

(3) 体内CAR-T可解决成本高和产能利用率低的问题

- 2017年和2020年，美国Fred Hutchinson癌症研究中心的 Matthias Stephan 教授就曾先后在 Nature Nanotechnology 和 Nature Communications 期刊发表论文。通过纳米载体递送CAR-DNA或CAR-mRNA实现体内诱导CAR-T细胞。
- 精确快速的基因编辑工具如CRISPR已被广泛用于生成体外CAR-T细胞。利用CRISPR进行体内基因编辑的研究很多，但目前还没有应用CRISPR生成体内CAR-T细胞的报道。结合基因编辑工具和CAR基因的未来应用将加速体内CAR-T细胞的临床应用。
- 纳米载体递送设计的CAR-结构和基因编辑工具可以诱导具有多种功能的CAR-T细胞在体内形成，以克服当前CAR-T细胞的障碍，如相关毒性作用、免疫抑制微环境和复杂的制造过程。





谢谢