

# CAR-T细胞疗法研发现状与发展趋势

Jun 27, 2023

新药数据部

2023.06.27

# CONTENT

---

1

## CAR-T赛道发展迅速，已达重要里程碑

- 中国步入CAR-T商业化时代，CAR-T赛道国内融资金额走高，发生大额license-out事件

2

## CAR-T细胞疗法的研发现状：热度持续，竞争加剧

- CAR-T疗法中外研发进度相当，靶点与适应症相对集中，初步展现治疗实体瘤积极疗效

3

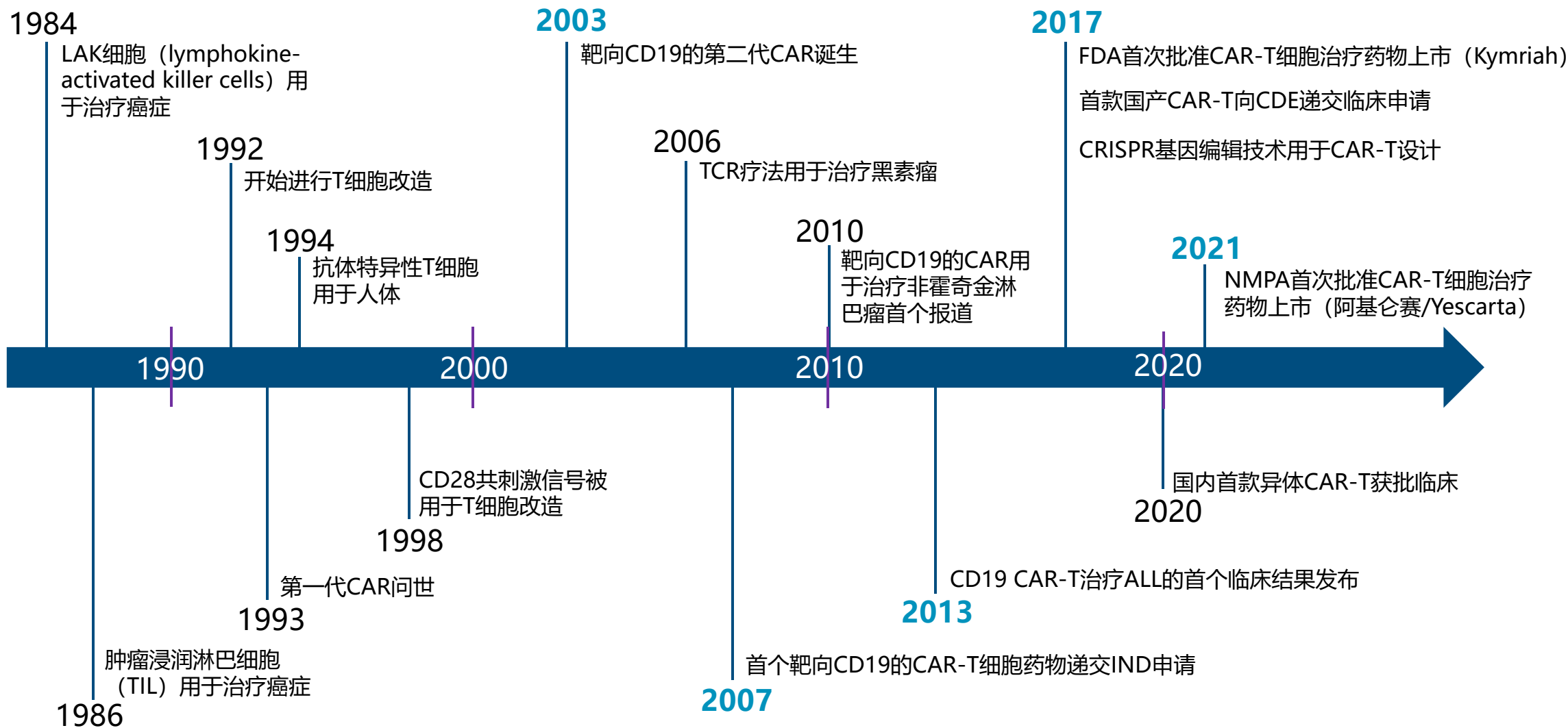
## CAR-T细胞疗法面临的挑战与研发应对策略

- CAR-T细胞疗法面临研发、生产、准入、可及度与支付等多重挑战，技术平台与设计策略或成为未来核心竞争力

**01**

**CAR-T赛道发展迅速，已达  
重要里程碑**

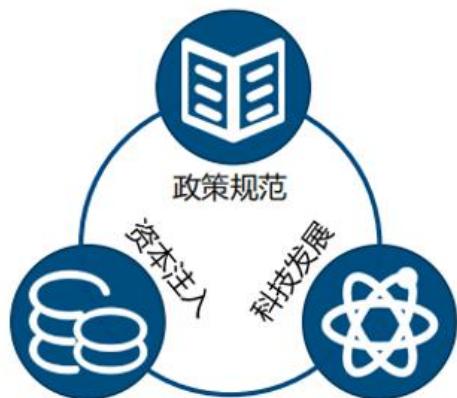
# 细胞免疫治疗与CAR-T细胞疗法发展历程



数据来源: MSCLC官网, Anurag K Singh, et al. (2020) Lancet Oncol, PharmaGO®数据库, 医药魔方整理

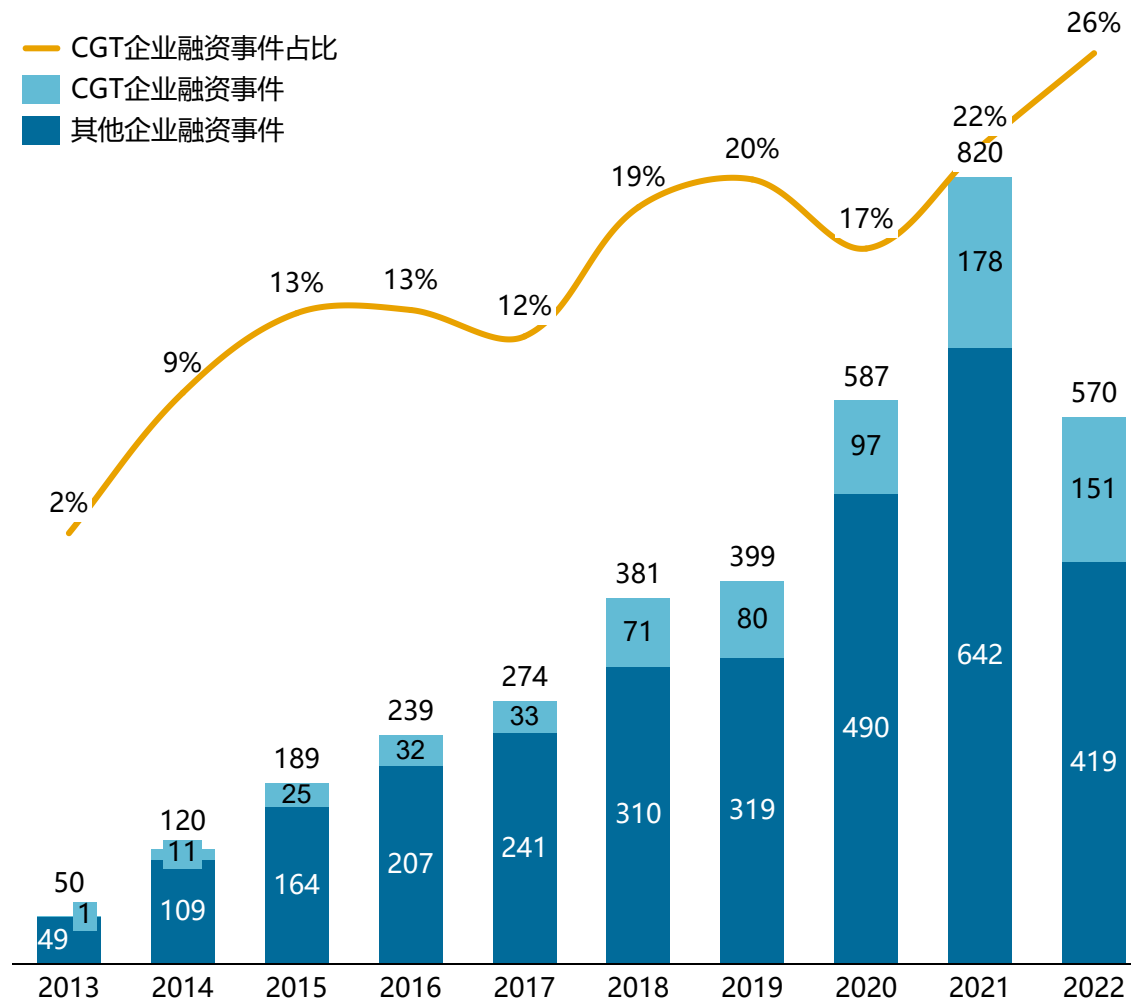
# 在政策、资本、科技三个方面的推动下，CGT疗法的发展条件逐步成熟

## CGT行业发展影响因素



- 政策规范** 全球各主要地区药品监管机构针对CGT的认识更加全面，注册路径更加清晰，从审慎对待转向鼓励开发，相关法规、指导原则更加完善
- 资本注入** CGT研发企业越来越受到资本市场的青睐，在医药行业整体遇冷的大环境下，中国CGT研发企业融资逆势增长，融资事件占比接近30%
- 科技发展** 随着更加多样的载体递送系统和基因编辑工具的出现，CGT领域的技术取得了突飞猛进的发展，越来越多的创新疗法成为可能

## 中国医药企业历年融资事件数及CGT融资事件占比

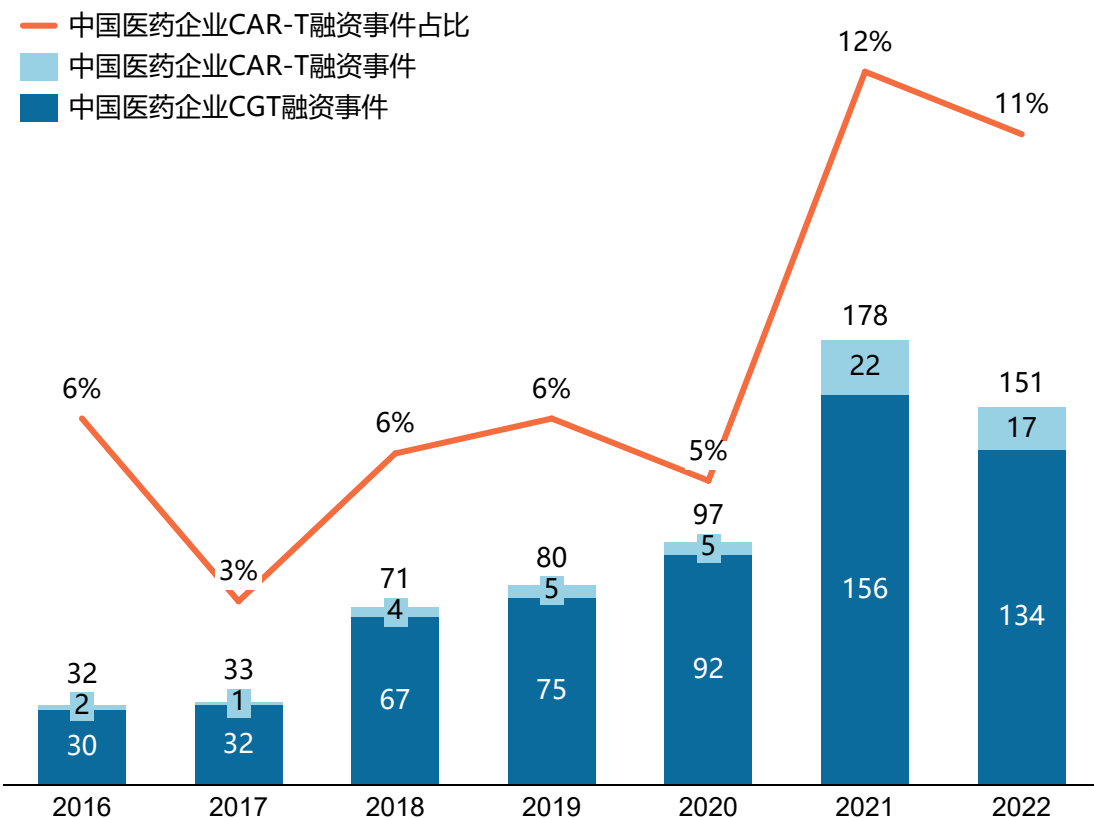


数据来源：MedAlpha@数据库

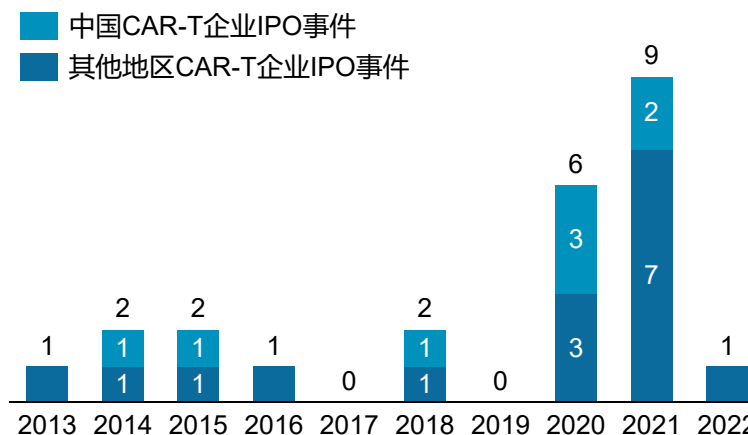
# CAR-T赛道投融资事件在近两年有所增加，国内融资金额走高

➤ 中国CAR-T细胞治疗企业自2020年迎来蓬勃发展，融资金额走高，多家企业单次融资金额超过亿元人民币

### 中国医药企业CAR-T融资事件及CGT融资事件占比



### 全球及中国CAR-T企业历年IPO事件数量



### 中国CAR-T赛道大额融资事件

企业名称	最新融资时间	最新融资轮次	融资金额
西比曼	2021-09-29	A轮	1.2亿美元
北恒生物	2021-03-24	B轮	8000万美元
驯鹿医疗	2023-01-18	C1轮	近5亿元人民币
博雅辑因	2021-04-21	B+轮	4亿元人民币
华道生物	2021-11-01	D轮	数亿元人民币
恒润达生	2021-04-26	C轮	数亿元人民币
博生吉	2022-01-07	B轮	数亿元人民币

数据来源：MedAlpha®数据库，数据更新时间截止至2023年5月31日，大额融资事件统计范围为早期至D轮及后期轮次。

# 已上市及申请上市CAR-T细胞疗法产品统计

## 已上市

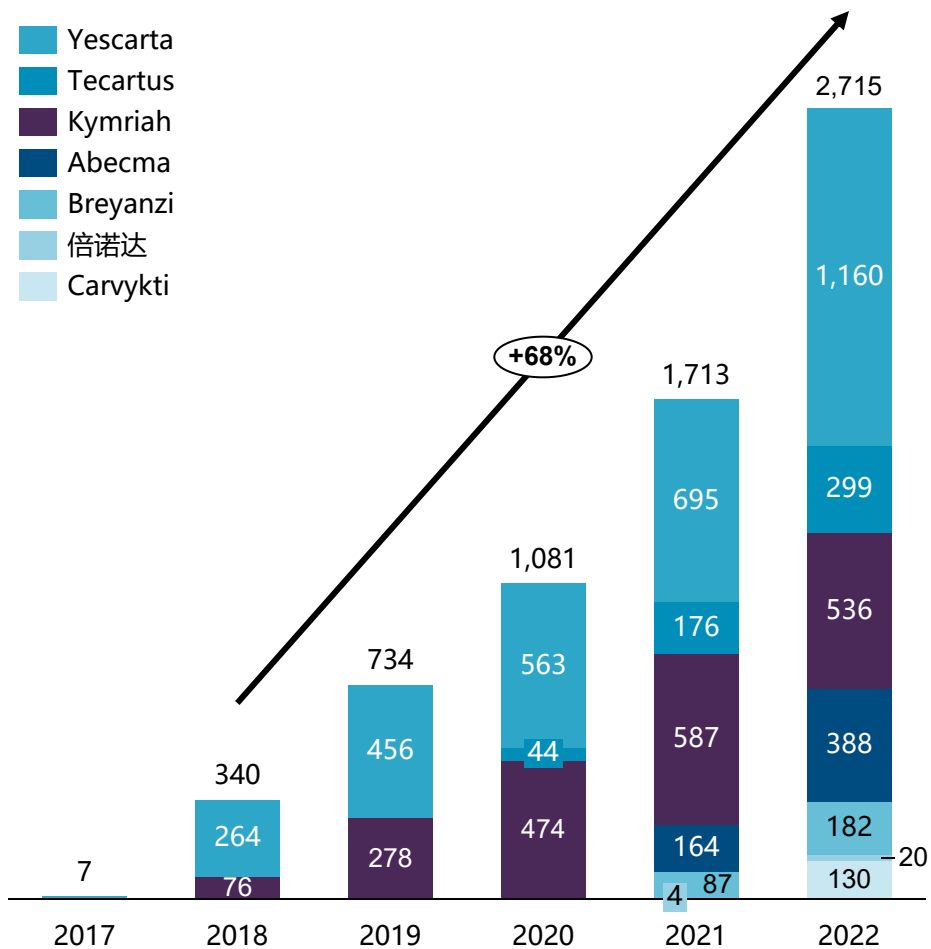
药品名称	靶点	药理类型	获批适应症	公司	地区及首次获批时间			
					EU	US	CN	JP
Kymriah	CD19	CAR-T	AML, DLBCL, FL	Novartis	2018	2017		2019
Yescarta	CD19	CAR-T	DLBCL, PMBCL, FL	Kite, 复星凯特	2018	2017	2021	2021
Tecartus	CD19	CAR-T	MCL, B-ALL	Kite	2020	2020		
Carteyva	CD19	CAR-T	DLBCL, FL, PMBCL	JW Therapeutics			2021	
Abecma	BCMA	CAR-T	MM	BMS	2021	2021		2022
Breyanzi	CD19	CAR-T	DLBCL, FL, PMBCL	BMS	2022	2021		2021
Carvykti	BCMA	CAR-T	MM	Janssen, 传奇生物	2022	2022		2022
ARI-0001	CD19	CAR-T	AML	Hospital Clínic of Barcelona				

## 申请上市

药品名称	靶点	药理类型	适应症	公司	中国研发阶段	其他地区研发阶段
伊基仑赛	BCMA	CAR-T	MM	信达生物, 驯鹿医疗	申请上市	US phase I
泽沃基奥仑赛	BCMA	CAR-T	MM	科济药业	申请上市	US phase I/II
赫基仑赛	CD19	CAR-T	B-ALL	合源生物	申请上市	-

AML: 急性髓系白血病, DLBCL: 弥漫性大B细胞淋巴瘤, FL: 滤泡性淋巴瘤, PMBCL: 原发纵隔B细胞淋巴瘤, MCL: 套细胞淋巴瘤, B-ALL: B细胞急性淋巴细胞白血病, MM:: 多发性骨髓瘤

# Yescarta销售额超10亿美元，CGT的开发达到重要里程碑



CAR-T上市产品历年销售额 (\$ m)

## 上市产品

## 简介

Yescarta (Gilead Sciences; 复星凯特)	Gilead 的Yescarta (阿基仑赛) 由于2022年4月获批2线大B细胞淋巴瘤, 销售额大幅增长, 达11.6亿美元, 同比增长66.9%, 是首个销售额超10亿美元的CAR-T产品。
Tecartus (Gilead Sciences)	Tecartus是首个获批MCL的CAR-T产品, 2022年销售额达2.99亿美元。
Kymriah (Novartis)	Kymriah由于价格较高, 同时受到同类产品竞争, 2022年的销售额略有下降。
Abecma (Bristol-Myers Squibb)	Abecma是首款获批的BCMA CAR-T产品。
Breyanzi (Bristol-Myers Squibb)	Breyanzi是FDA批准的第四款CD19 CAR-T产品, 竞争较为激烈。
倍诺达 (药明巨诺)	药明巨诺开发的倍诺达2022年销售额为145.7百万人民币。
Carvykti (传奇生物; Johnson & Johnson)	Carvykti在2022年2月获批, 是FDA批准的第二款靶向BCMA的CAR-T疗法, 2023年4月公布其销售额为7200万美元。
varnimbtagene autoleucel (Hospital Clínic de Barcelona)	2021年2月在西班牙获批, 尚未在其他地区获批。

数据来源: NextPharma@数据库; Carvykti 2022年销售额尚未公布, 统计时以估值计算。



# MNC布局差异化明显，基因治疗与细胞治疗各有侧重

- MNC在细胞基因治疗领域布局差异较大，Gilead和Takeda在研CGT管线占比高于20%，Gilead在研CAR-T细胞疗法最多，Lilly、Novo Nordisk和Sanofi均未披露CAR-T细胞疗法相关管线，国内企业发生大额license-out事件

表1 MNC在研CGT疗法及CAR-T疗法管线数量及占比

	在研活跃管线数量	在研CGT管线	在研CGT管线占比	在研CAR-T疗法	CAR-T管线占比
Gilead Sciences	105	28	26.67%	22	78.57%
Takeda	137	30	21.90%	4	13.33%
BMS	225	28	12.44%	15	53.57%
Bayer	109	13	11.93%	2	15.38%
Novartis	222	23	10.36%	10	43.48%
Lilly	148	13	8.78%	0	0.00%
BioNTech	58	5	8.62%	3	60.00%
Roche	228	18	7.89%	2	11.11%
AstraZeneca	241	14	5.81%	4	28.57%
Sanofi	164	9	5.49%	0	0.00%
J&J	199	10	5.03%	3	30.00%
AbbVie	153	7	4.58%	3	42.86%
Novo Nordisk	79	3	3.80%	0	0.00%
Amgen	104	3	2.88%	3	100.00%
GSK	219	6	2.74%	0	0.00%
Pfizer	219	6	2.74%	1	16.67%
Moderna	74	2	2.70%	0	0.00%
Boehringer Ingelheim	118	3	2.54%	0	0.00%
Merck & Co.	171	4	2.34%	1	25.00%
Merck KGaA	62	0	0.00%	0	0.00%

表2 2021-2023年5月MNC参与的大额CAR-T管线交易

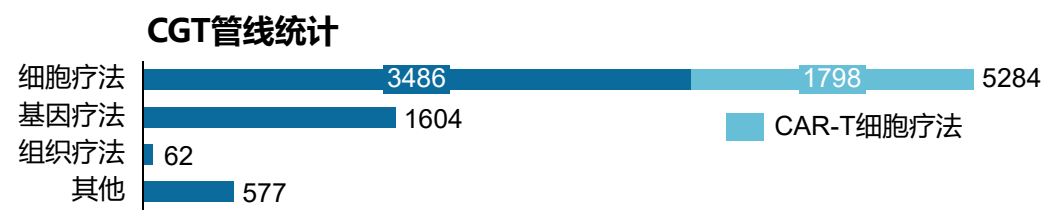
转让方	受让方	药品	交易时间	交易类型	总交易金额/首付款 (\$ M)
西比曼	Janssen Biotech	2款产品	2023-05-02	许可, 合作, 期权	- / <u>245</u>
Arcellx	Kite Pharma	1款产品	2022-12-09	合作; 许可; 投资	- / <u>225</u>
ArsenalBio	Genentech	未披露	2022-09-27	合作	70 / <u>70</u>
Poseida Therapeutics	Roche	4款产品	2022-08-03	期权, 许可, 合作	6220/ <u>110</u>
Immatics	BMS	未披露	2022-06-02	期权, 合作	760 / <u>60</u>
Appia Bio	Kite Pharma	未披露	2021-08-05	合作, 许可, 投资	875 /-
Caribou Biosciences	AbbVie	2款产品	2021-02-10	合作, 许可, 投资, 期权	263.2 /-
ArsenalBio	BMS	未披露	2021-01-07	合作, 期权, 投资	- / <u>70</u>

数据来源: NextPharma®数据库; 仅统计临床前至申请上市, 状态为active的产品, 中外合作开发的产品重复统计, 数据截止日期为2023年5月31日

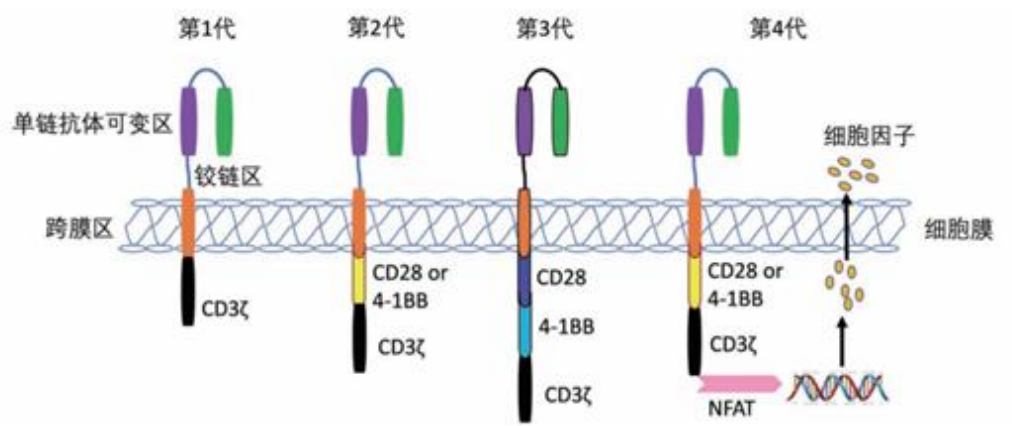
## **02 CAR-T细胞疗法的研发现状： 热度持续，竞争加剧**

# CAR-T细胞疗法是CGT领域的研发热点，中外研发进度相当

➢ 超过1/3的细胞疗法管线为CAR-T细胞疗法，中国企业参与研发已上市产品4款，中国在研CAR-T产品数量超过国外在研数量

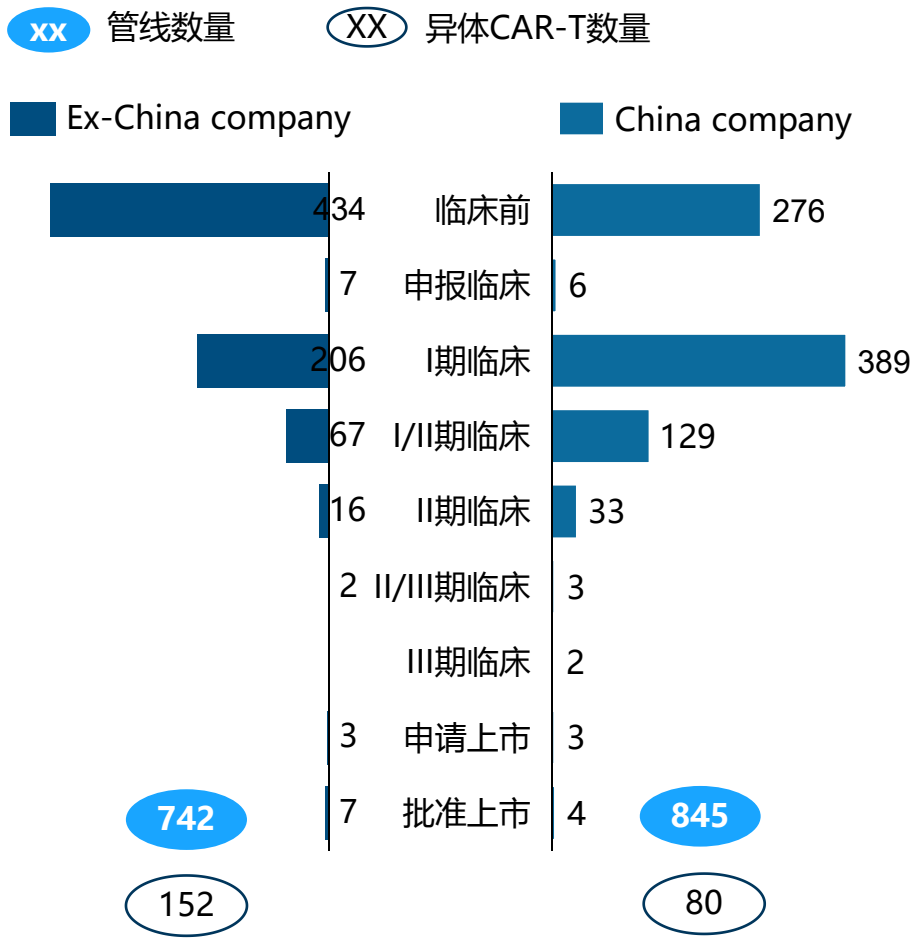


1个CAR分子通常由1个包含轻重链可变区域的单链可变区片段 (single-chain variable fragment, scFv) 抗体的胞外抗原识别结构域、跨膜区和胞内区组成



- 当前全球活跃CAR-T细胞疗法有**1555个**，已上市产品**8款**
- 中国研发机构在研产品845个，超出国外在研数量，整体进度集中在临床早期，中外进度相当
- 在研CAR-T细胞疗法以自体来源细胞为主，异体（通用型）细胞疗法较少

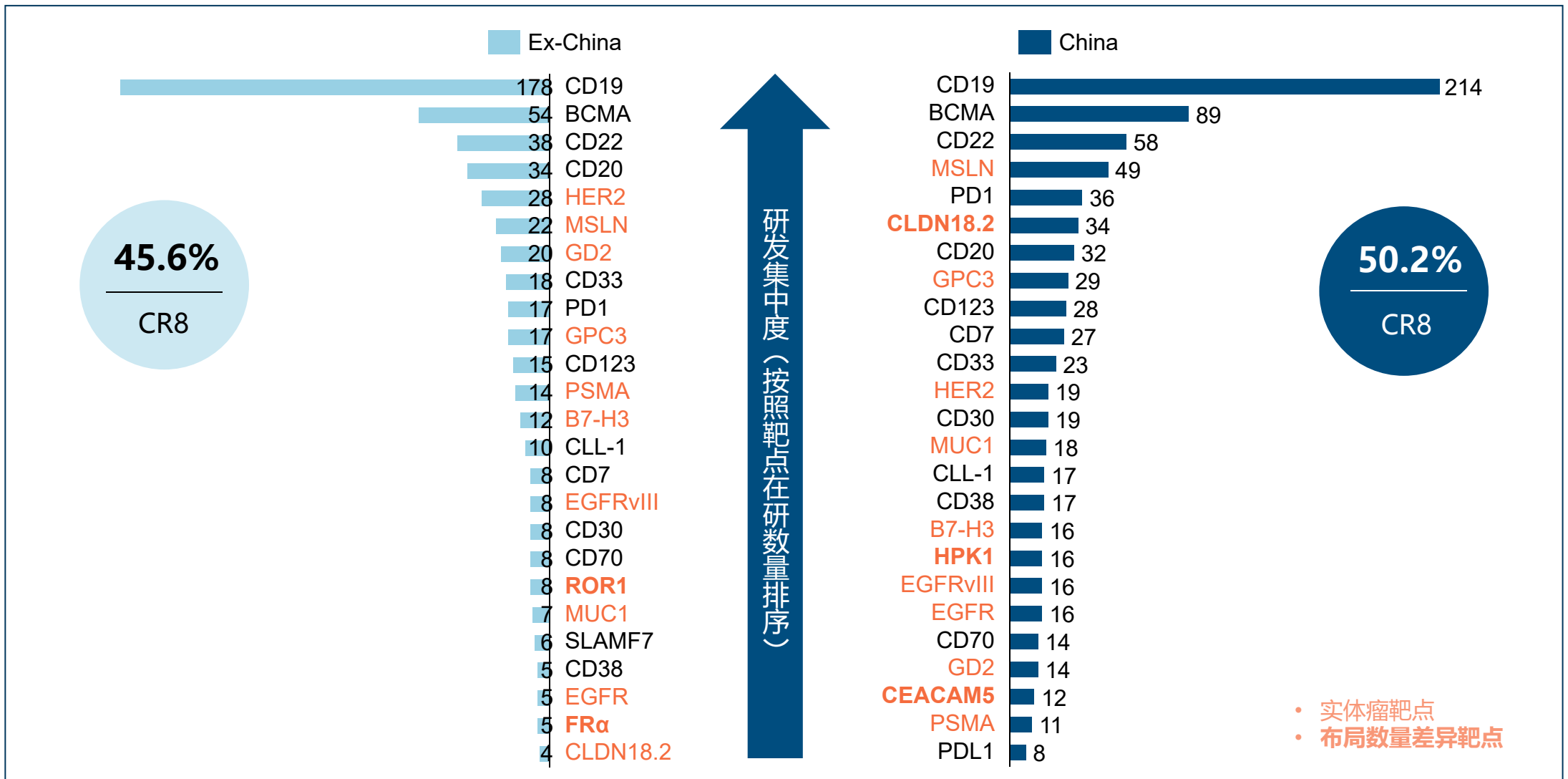
## 中外CAR-T管线研发阶段分布



数据来源: NextPharma®数据库; 仅统计active状态的产品, 中外合作开发的产品重复统计, 数据截止日期为2023年5月31日

# CAR-T疗法靶点集中度较高，血癌领域竞争激烈，实体瘤靶点有差异化空间

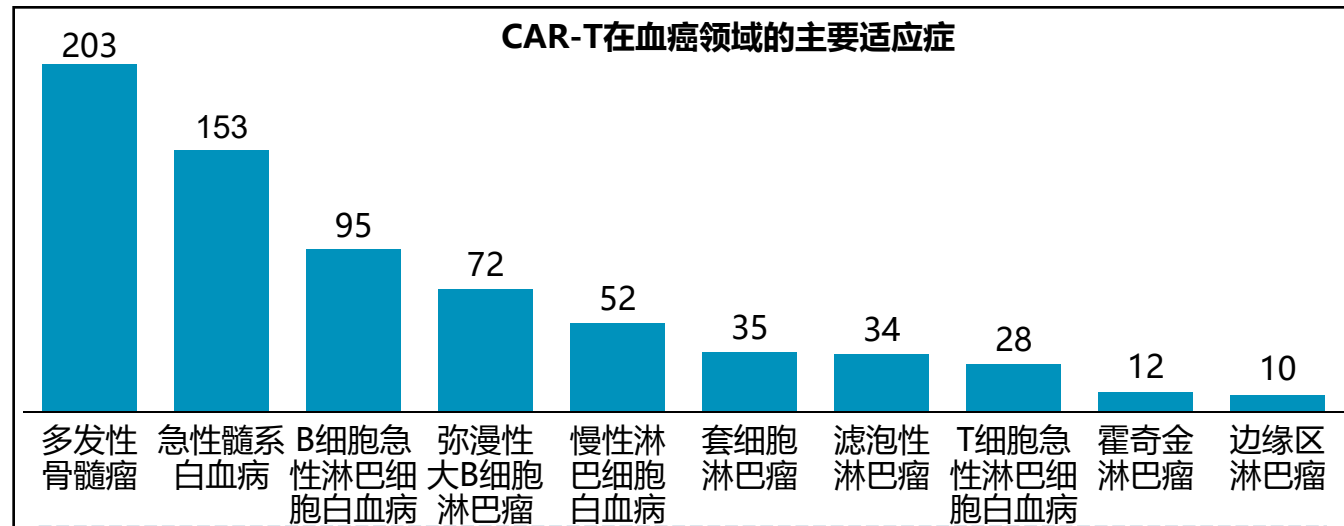
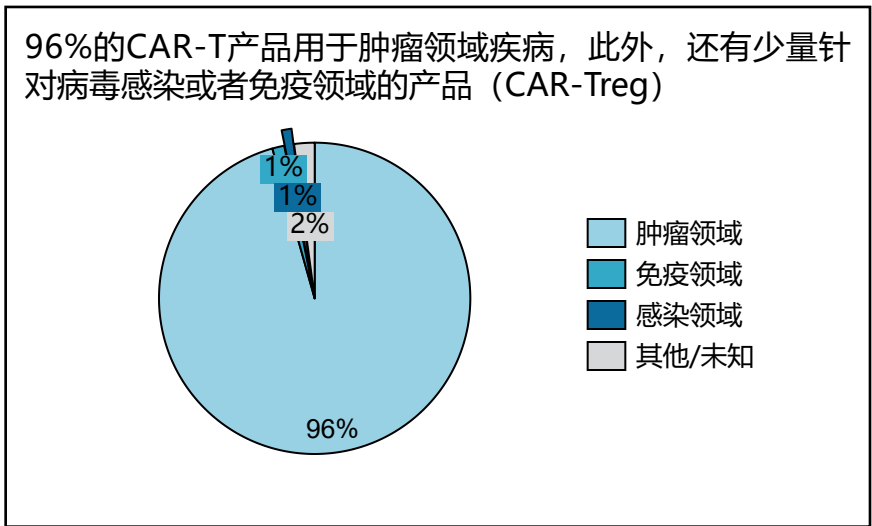
➢ 靶向CD19的CAR-T疗法数量最多，血癌领域国内外靶点布局差异不大，竞争激烈，国内外实体瘤靶点布局尚有差异化空间



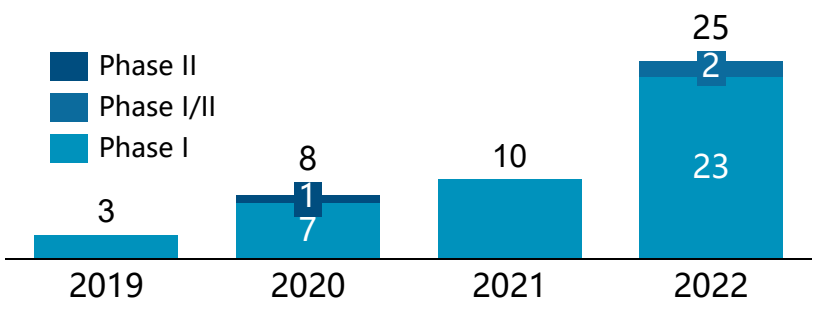
数据来源：NextPharma®数据库；数据统计截止日期为2023年5月31日，仅统计active状态的产品，中外合作开发的产品重复统计

# CAR-T疗法几乎全部用于肿瘤，在实体瘤领域已逐步显示出积极疗效

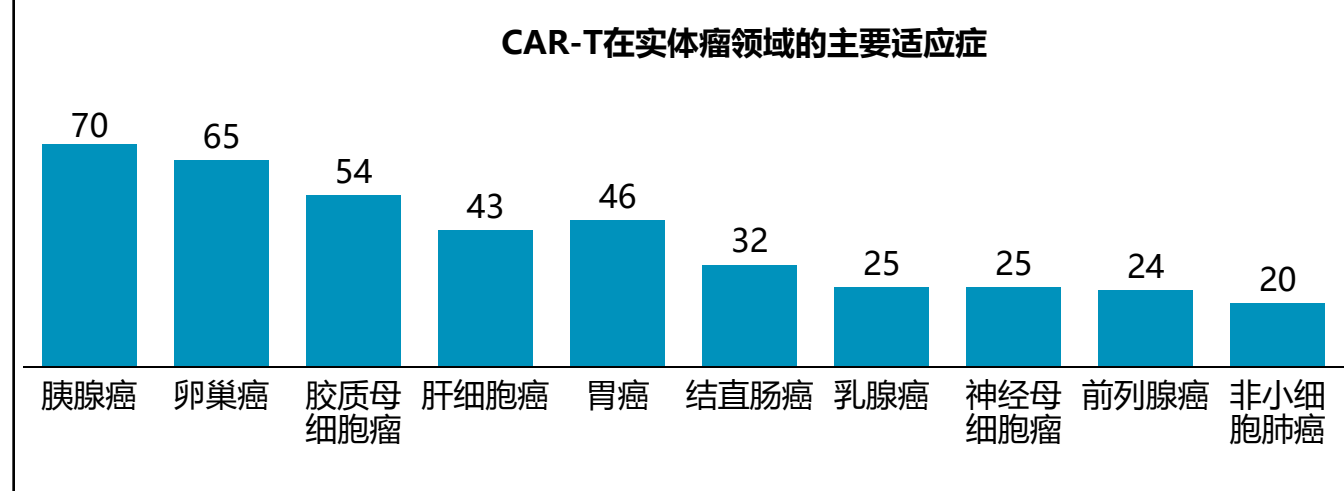
➤ 96%的CAR-T疗法产品用于肿瘤领域疾病，血癌仍是主要研发领域，适应症扩展至实体瘤与感染、自免领域



### CAR-T在实体瘤领域的临床结果披露统计



• 2019年开始，CAR-T针对实体瘤取得积极初步临床数据，2022年，国内外多款CAR-T产品在早期临床中显示积极疗效



数据来源：NextPharma®数据库，数据统计截止日期为2023年5月31日

# 2016年起CAR-T疗法临床登记数量显著增加，中国临床登记呈现高活跃水平

- 早期中国地区CAR-T细胞疗法临床试验登记以IIT为主，中国地区临床数量占比较大，多中心临床数量较早期有所增加
- 临床数量增加提示可能有大量未满足的临床需求，但需注意细分适应症研发集中程度

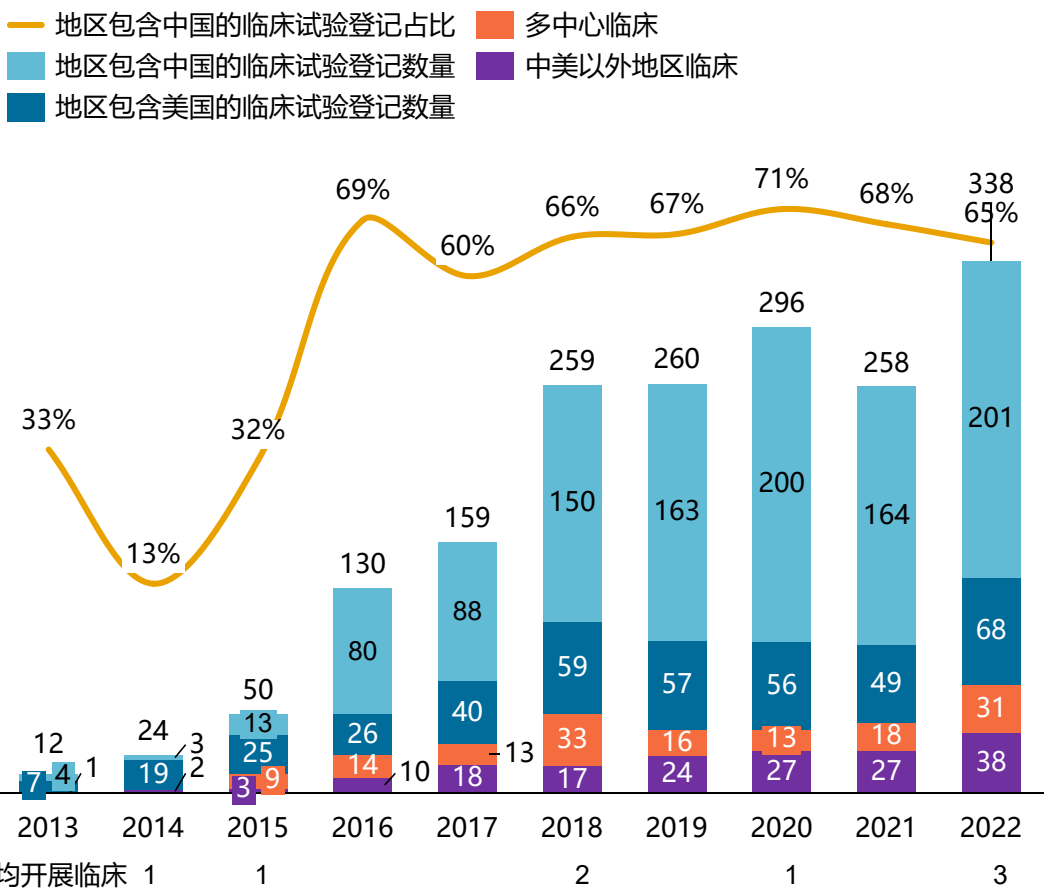


图1 2013至2022年CAR-T细胞疗法中美及其他地区的临床试验登记数量统计  
注：同时在中美展开的临床重复统计，多中心临床与中美、中美以外地区重复统计

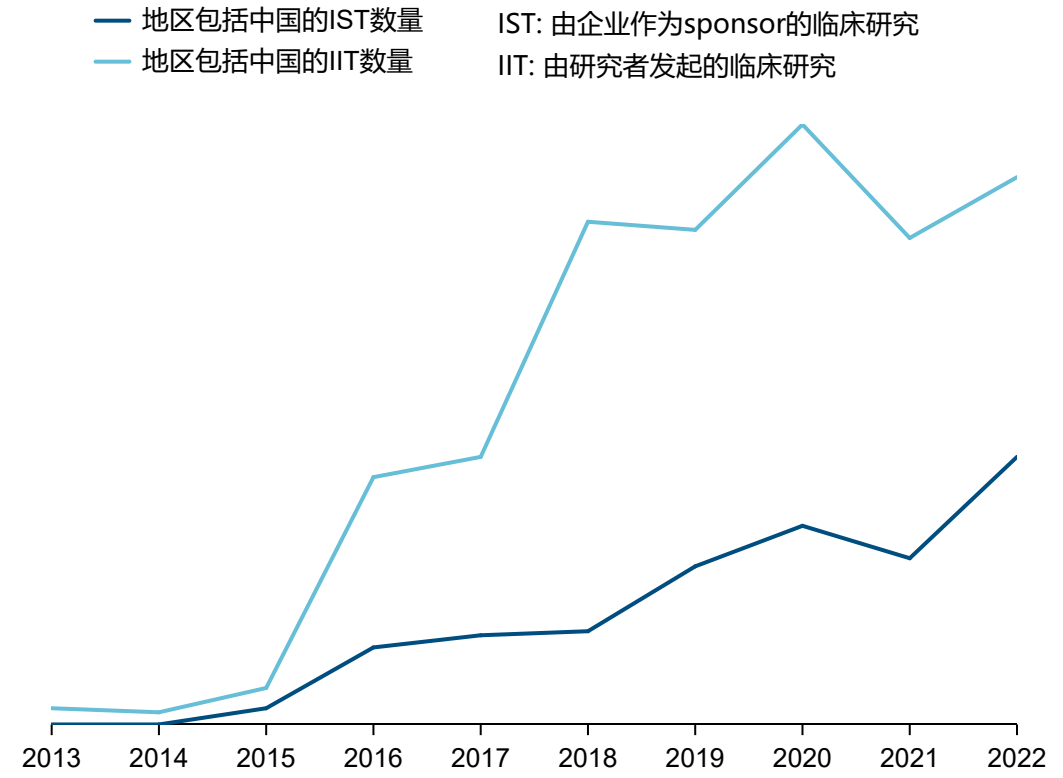


图2 2013至2022年中国地区CAR-T细胞疗法IST和IIT统计

数据来源：医药魔方-NextPharma®数据库

# 细胞疗法可作为先进医疗技术进行临床转化，临床试验开展数量多，分布广

- 《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）（2022）》解读明确国家卫生健康委对细胞治疗转化应用项目进行目录管理，与产业化前景明显的细胞治疗产品错位发展，由企业主导研发的体细胞治疗产品应当按照药品管理有关规定向国家药品监管部门申报注册上市
- 医疗机构所开展的体细胞治疗临床研究项目结束后，在取得安全性、有效性等证据的基础上，可以进行转化应用备案，在该医疗机构将体细胞临床研究项目转入转化应用

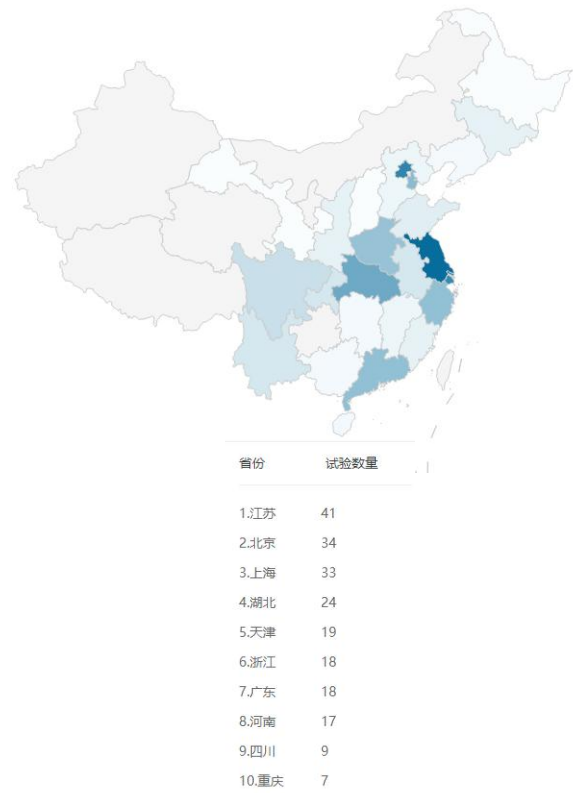


图1 CAR-T细胞疗法IIT临床地区分布

姓名	临床科室	医院	试验总数	2023	2022	2021	2020	2019	2018及以前		
周剑峰 CSCO	内科-血液内科专业	华中科技大学同济医学院附属同济医院	15/75	--	0/0	0/2	1/7	1/11	3/7	10/48	
黄河	内科-血液内科专业	浙江大学医学院附属第一医院	13/75		0/4	1/6	2/19	0/10	4/7	6/29	
张毅 CSCO	肿瘤科	郑州大学第一附属医院	12/21	--	0/0	4/5	6/9	1/3	1/1	0/3	
徐开林 CSCO	内科-血液内科专业	徐州医科大学附属医院	12/23		0/1	2/4	3/5	2/5	2/3	3/5	
赵明峰	内科-血液内科专业	天津市第一中心医院	11/24		0/3	--	0/0	1/2	2/6	2/3	6/10
邓琦	内科-血液内科专业	天津市第一中心医院	8/12		0/1	0/2	--	0/0	1/1	1/2	6/6
曹江	内科-血液内科专业	徐州医科大学附属医院	8/14	--	0/0	1/1	1/7	2/2	4/4	0/0	
胡帆	肿瘤科	北京高博博仁医院	5/37		0/4	0/9	4/17	1/5	0/1	0/1	
胡豫 CSCO	内科-血液内科专业	华中科技大学同济医学院附属协和医院	5/93		0/9	0/6	1/11	0/10	0/8	4/49	
许青 CSCO	I期临床试验研究室:肿瘤科	上海市第十人民医院	5/52		0/1	2/15	0/10	3/9	0/4	0/13	

图2 CAR-T细胞疗法IIT临床排名前10研究者及机构

数据来源: TrialCube®数据库, 卫健委网站 《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）》及解读, 图2申办方类型为其他机构（高校院所与公益机构）



# 2017年首个国产CAR-T申报临床，2021年首款国产CAR-T获批上市

- 2017年起CDE受理CAR-T细胞疗法临床申请数量升高，2018年多达19款药品首次申报临床，2023有望创新高
- 瑞基奥仑赛是首个上市的国内自主研发CAR-T细胞产品，国内两款上市CAR-T治疗药品首次申请临床至获批上市注册周期不超过4年，上市申请审批耗时占比高

表1 中国企业CAR-T细胞药物申报里程碑

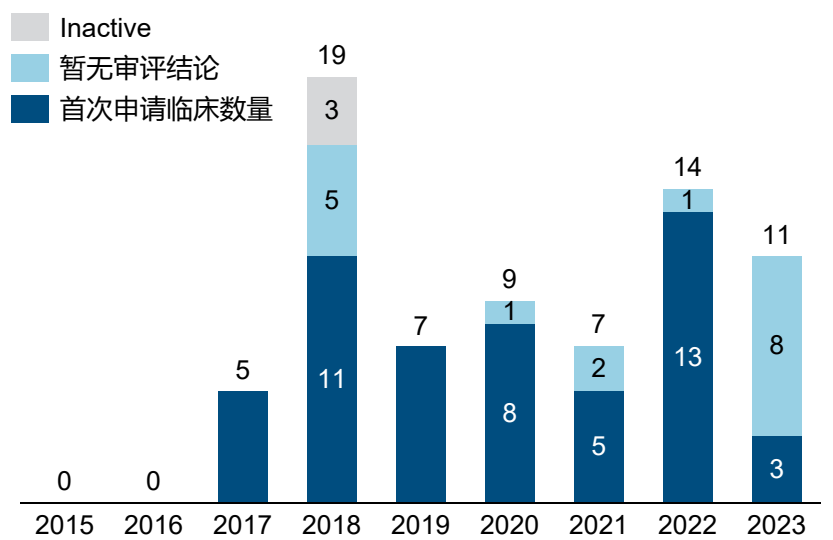


图1 2015至2023年5月CDE首次申请临床数量

重点事件	药品名称	靶点	企业	首次申请临床时间	首次批准临床时间
首个申请临床	MBC19	CD19	成都银河生物医药有限公司; 四川大学; 北京马力诺生物科技有限公司	2017-10-30	2018-09-26
首个批准临床	西达基奥仑赛	BCMA	南京传奇生物科技有限公司	2017-12-08	2018-03-20
首个异体CAR-T	GC007G	CD19	苏州巨喜生物科技有限公司; 巨喜生物科技(上海)有限公司	2019-12-27	2020-04-02
首个双靶点CAR-T	C-4-29	CD70, BCMA	重庆精准生物技术有限公司	2020-09-11	2020-12-10

表2 国内已上市两款CAR-T细胞疗法的注册周期

商品名	首次申请临床	首次批准临床	首次申请上市	首次批准上市	首次申请临床至申请/获批上市总时长
阿基仑赛	2018-05-11	2018-09-05	2020-02-21	2021-06-22	651 / 1138天
瑞基奥仑赛	2018-01-09	2018-07-05	2020-06-24	2021-09-03	897 / 1333天

表3 各申请上市药品首次申报临床至申请上市周期

药品	时长 (天)
伊基仑赛	1082
赫基仑赛	1505
泽沃基奥仑赛	1623
西达基奥仑赛	1848

数据来源：医药魔方-NextPharma®数据库，PharmaGO®数据库



# 已上市靶点研发热度不减，双靶点组合多样性低，需关注与抗体差异化研发

- 相比国外，国内针对已上市靶点CD19和BCMA研发布局更多，处于早期临床阶段项目比例高
- 双靶点CAR-T研发靶点组合多样性较低，CD20和CD22为主要组合选择，多个靶点均有抗体药物上市，适应症高度重合

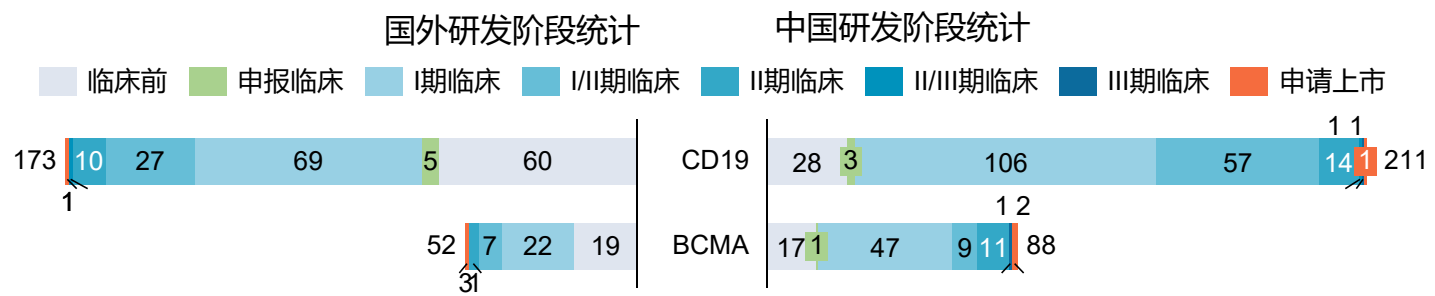


图1 国外及中国已上市CAR-T靶点在研药物阶段统计 (不含上市药品)

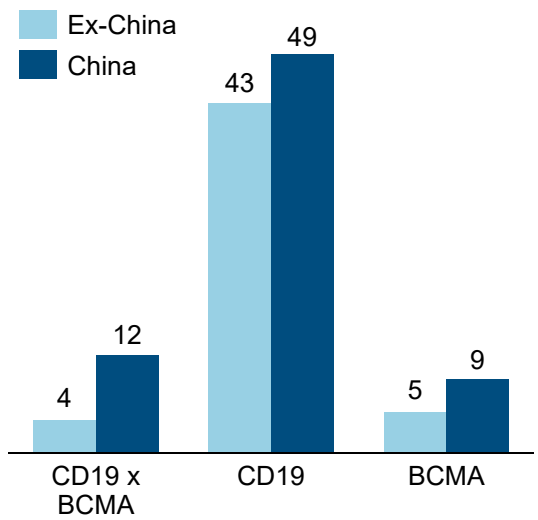


图2 国外及中国含CD19或BCMA靶点CAR-T研发数量统计

表1 CD19组合靶点统计及最高研发阶段

Ex-China	China
CD20 (15) Ph II	CD22 (23) Ph I/II
CD22 (15) Ph I/II	CD20 (14) Ph I/II
-	TSHR (2) Ph I

表2 BCMA组合靶点统计及最高研发阶段

Ex-China	China
SLAMF7 (1) Ph I	CD38 (6) Ph I/II
LY9 (1) Pre	GPRC5D (1) Ph II
-	SLAMF7 (1) Ph I

## CAR-T药物上市靶点抗体药物上市情况

### 单抗

- Tafasitamab靶向**CD19**，在US和EU获批用于治疗不可接受自体干细胞移植的**DLBCL**，2022年销售额为2000万美元；
- 伊奈利珠单抗靶向**CD19**，在EU, CN, JP和US获批用于治疗**视神经脊髓炎**，2021年销售额为6100万美元；

### 双抗/ T cell engager

- Teclistamab靶向**CD3/BCMA**，分别于2022年8月和10月于US和EU获批用于治疗**MM**，暂未公布2022年销售额；
- 贝林妥欧单抗靶向**CD3/CD19**，在CN, JP, EU和US获批用于治疗**ALL**，2022年销售额为675百万美元；

### ADC

- loncastuximab tesirine靶向**CD19**，在EU和US获批用于治疗**DLBCL**，2021年销售额为33.9百万美元；
- belantamab mafodotin靶向**BCMA**，在EU和US获批用于治疗**MM**，2022年销售额为118百万英镑；

### CD20和CD22均有单抗/ TCE/ ADC获批上市

数据来源：NextPharma®数据库；仅统计active状态的产品，中外合作开发的产品重复统计，数据截止日期为2023年5月31日

# 多款已上市药物纳入中美临床指南，包含同靶点抗体药物和CAR-T细胞疗法

- 以强生研发的靶向BCMA的西达基奥仑赛（CAR-T）与teclistamab（双特异性抗体）为例，两款药物分别于2022年9月和2022年10月首次纳入NCCI多发性骨髓瘤临床指南，疗法类型与用药人群一致，涵盖全线程治疗或接替治疗可能为应对竞争的布局策略

根据《美国国家综合癌症网络临床指南（NCCI）：多发性骨髓瘤（2023年第3版）》，西达基奥仑赛与teclistamab均作为末线治疗手段，在既往至少4线治疗人群中使用：

表1 2023年第3版NCCI多发性骨髓瘤临床指南推荐详细信息

指南推荐药物	疗法类型	推荐级别	特殊用药人群	证据
teclistamab	末线治疗	其他方案	既往至少4线治疗，包括一种抗CD38单克隆抗体、PI和IMiD	MajesTEC-1
西达基奥仑赛	末线治疗	其他方案	既往至少4线治疗，包括一种抗CD38单克隆抗体、PI和IMiD	CARTITUDE-1

表2 循证医学数据（非头对头研究）

	西达基奥仑赛	teclistamab
试验结果	CARTITUDE-1	MajesTEC-1
主要终点	ORR	63.0%
次要终点	≥VGPR	58.8%
	CR	sCR, 67%
	微小残留病变阴性率	26.7%
	mDoR	18.4 月
	PFS	11.3 月
AEs	OS	18.3 月
	AEs	100%
	Grade 3-4 AEs	94.5%
	CRS (细胞因子释放综合征)	72.1%
	NE (神经毒性)	14.5%

## Teclistamab (anti-CD3/BCMA双特异性抗体)

- MajesTEC-1研究 (NCT03145181, NCT04557098) 为非盲 (开放)、非随机的单臂多中心临床试验，共入组165位患者，既往接受抗CD38单抗治疗，既往接受免疫调节剂治疗，既往接受蛋白酶体抑制剂治疗，每周接受一次皮下注射，在接受每公斤0.06 mg和0.3 mg的剂量递增后，剂量为每千克体重1.5 mg。

## 西达基奥仑赛 (anti-BCMA自体CAR-T细胞)

- CARTITUDE-1研究 (NCT03548207) 为非盲 (开放)、单臂多中心临床试验，共入组113位患者，接受过3线及以上治疗，或使用蛋白酶抑制剂和免疫调节剂治疗后均复发的患者，清淋后5至7天接受每千克体重 $0.75 \times 10^6$  CAR-positive viable T cells治疗 (单次)。

数据来源：NextPharma®数据库； DeepMed®数据库

# 03

## CAR-T细胞疗法面临的挑战 与研发应对策略

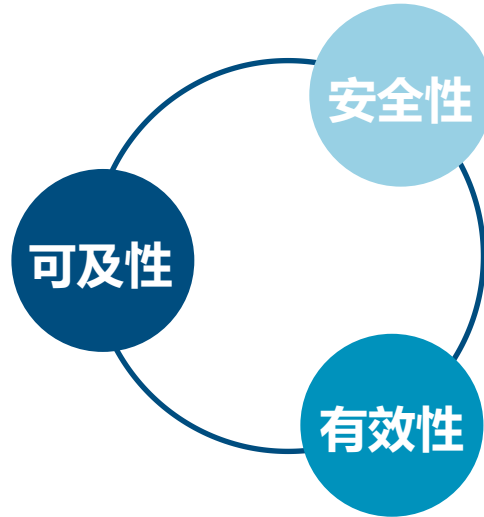
# CAR-T细胞疗法已在血癌领域验证其有效性，未来研发仍面临多重挑战

## 生产难点

- 自体细胞产能限制  
自体CAR-T细胞制备等待周期长、质控与放行受限  
于患者疾病特征、自身免疫细胞状态，生产周期、运输与保存等方面也存在挑战；
- 病毒载体生产与质控难度  
病毒载体制备与生产上下游工艺复杂，周期长，成本高，同时面临病毒在T细胞基因组的随机整合导致的潜在致癌风险，细胞对病毒来源DNA的特异反应可能会阻碍CAR表达；

## 可及度及支付体系

- 患者可及度  
符合资质的医疗机构覆盖率，副作用管理与应对、患者获益：风险控制与复发可能；
- 支付体系  
两款上市疗法定价高昂，未纳入医保，多地惠民保已将其纳入商业保险覆盖范围，未来可否依据疗效分期付款，生产成本降低或现货型疗法会否大幅降低药物定价



## 治疗相关不良反应

- 细胞因子释放综合征
- 神经毒性
- 在靶脱瘤 (on-target, off-tumor) 毒性
- GvHD及HvG等其他不良反应
- 复发与后续治疗

## 提升疗效，进军实体瘤

- 靶点选择  
高特异性靶点的选择与靶点组合、亲和性选择；克服抗原逃逸；
- 肿瘤浸润  
克服实体瘤浸润的物理性障碍以及免疫抑制性的肿瘤微环境；
- T细胞耗竭  
提升CAR-T细胞载体存货时间，延迟T细胞耗竭

# 技术平台与设计策略或成为未来CAR-T疗法发展的核心竞争力

## 简化生产流程

- 快速生产与现货型细胞

快速生产平台助力CAR-T细胞高效制备，可一定程度上释放产能、降低成本；

现货型细胞疗法有望缩短等待周期，提高产品质量可控性及均一性，副作用可控，临床结果显示其兼具安全性和有效性；

- 非病毒载体选择

使用非病毒载体可大幅缩短生产时间，避免病毒载体带来的质控难点及潜在风险

- 在体细胞疗法

*In vivo* 细胞疗法可在体内定向产生CAR-T细胞，克服多重生产难点；

## 优化设计策略

- 逻辑门控

逻辑门控策略多样，有望进一步实现精准治疗，降低在靶脱瘤毒性，药物开关门控提出新的通用型细胞治疗药物策略；

- 可调节CAR

可调节CAR-T设计策略可通过结合药物（小分子或抗体等）对CAR-T的活性或靶向性进行调节，或通过“自杀”开关提高安全性；

- CAR-T“武装”策略

使CAR-T表达促炎因子或可改造/重塑微环境，解除抑制信号或募集其他免疫效应细胞可增强抗肿瘤活性；

- 适应症拓展

- 其他细胞选择

$\gamma\delta$ T细胞、Treg细胞



# 自体细胞疗法显示出积极治疗效果，产能或成为市场化最大阻碍

- 自体CAR-T细胞疗法需完成从患者至产品再到患者的周期，等待周期长达3周至数月
- 自体CAR-T细胞制备、质控与放行受限于患者疾病特征、自身免疫细胞状态、生产周期、运输与保存等方面

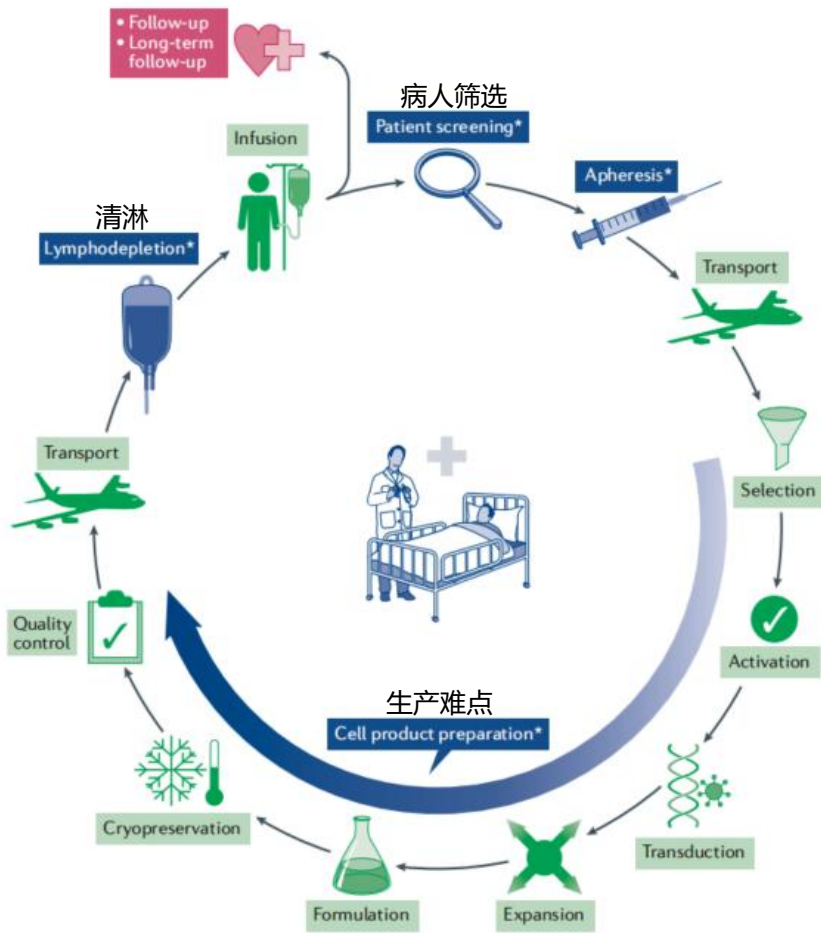


图1 自体细胞治疗产品生产周期及工业化要点<sup>1</sup>

## 自体CAR-T疗法痛点

### 难以得到足够数量的细胞

- 患者均有既往治疗史，化疗会引起患者体内免疫细胞数量和质量变化，患者病程、自身状态等会影响自体T细胞的数量和状态；

### 质检放行难通过

- 经后续扩增、分化及操作，归巢和杀伤能力均会受到影响，根据细胞状态差异，有难以感染、难以扩增、细胞质量不达标的风险；

### 远距离端到端存储与运输

- 细胞储存、远距离冷链运输环节的疏漏亦可能对细胞治疗产品质量产生影响；

### 等待期间患者疾病进展

- 等待期间患者可能出现疾病进展，导致无法经受清淋、治疗队列脱落、不良反应严重、治疗效果不及预期等，患者获益将小于风险；

### 自体细胞药物再次制备

- 自体来源细胞面临由于病人体征变化难以再次制备风险，若遭遇生产失败，可能缺少备选策略；

### 副作用及风险的承受能力与管理能力

- 依赖于病人接受程度与院端管理与处置能力

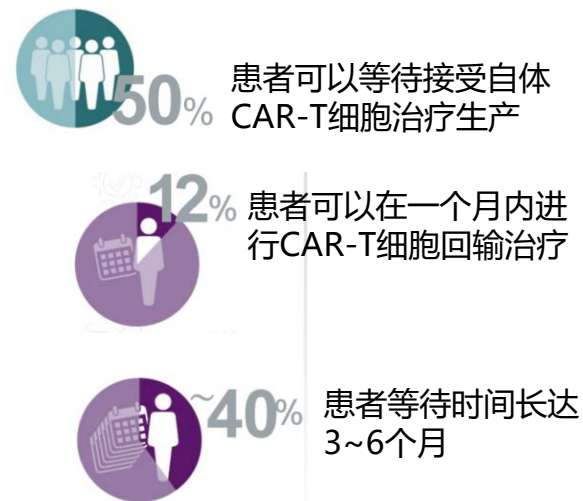


图2 治疗周期统计<sup>2</sup>

## 开发适用于门诊的CAR-T、由医疗中心制备生产CAR-T或许为解题新思路

《上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022-2024年）》提出深化产医融合发展：

- 医院医企协同研究创新拼图（HI-CLIP），推动企业研发需求与医疗机构临床的有效对接；
- “前院后工厂”，鼓励探索细胞治疗产业发展新模式，促进产医深度融合。

数据来源：NextPharma®数据库，<sup>1</sup>Cedrik M Britten et. al, (2021) Nat Rev Drug Discov, <sup>2</sup>Allogene R&D Showcase 2022, 《上海市促进细胞治疗科技创新与产业发展行动方案（2022-2024年）》

# 快速生产平台助力CAR-T细胞高效制备，可一定程度上释放产能、降低成本

- CAR-T细胞药物生产过程高度依赖进口设备与耗材、试剂，一体化生产与封闭式生产或逐步取代半开放式生产
- 国内多家企业开发快速生产平台，大幅缩短CAR-T细胞制备时间，已进入临床试验阶段，已公布临床结果积极

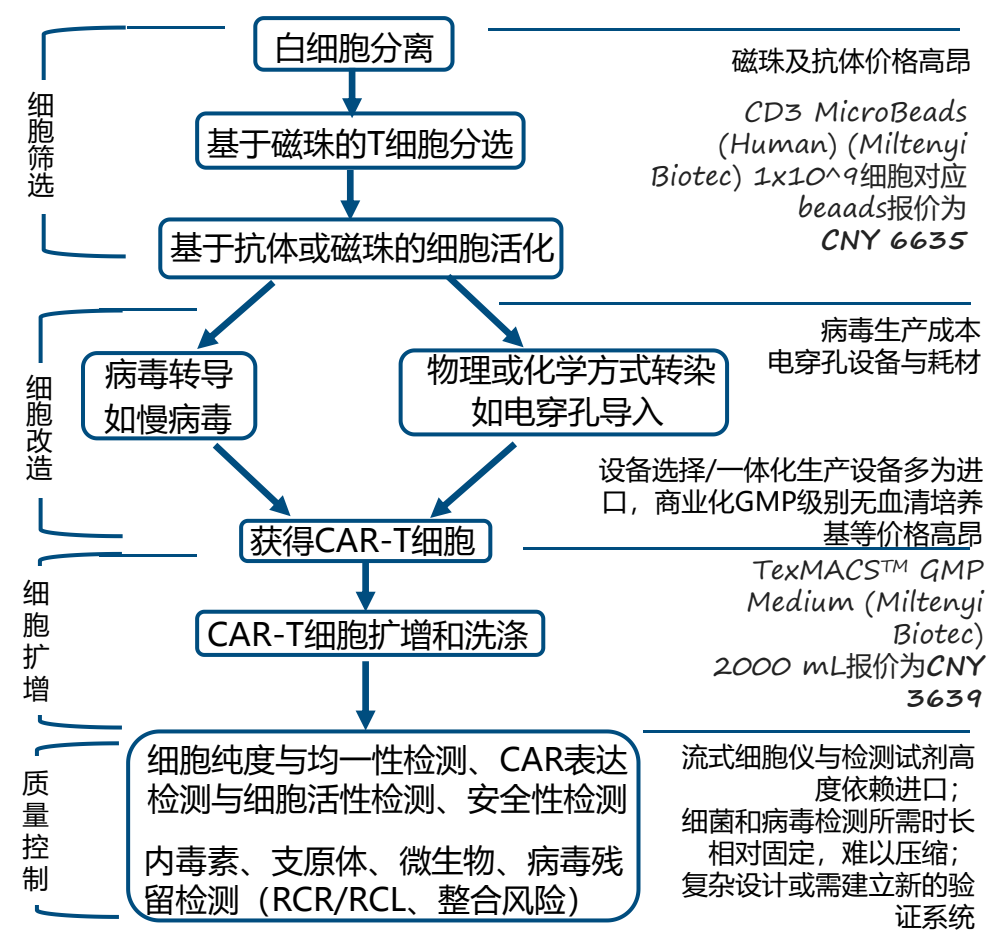


图1 CAR-T细胞治疗产品制备过程与节点<sup>1</sup>

表1 CAR-T细胞药物快速生产平台列举

技术平台	FasTCAR	DASH CAR-T	InstanCART (HPCAR-T)
<b>技术特点</b>	“次日生产”，将激活、转导和扩增三个生产步骤缩短为“同步激活-转导”的一步完成	48小时即完成CAR-T细胞制备，CAR基因转导完成后可直接成品冻存，无需体外扩大培养	快速制备工艺
<b>代表产品 (靶点)</b>	GC012F (BCMA) GC019F (CD19)	CD19 DASH CAR-T (CD19)	IM21 (BCMA)

艺妙神州于2022年ASH年会公布IM21临床结果 (NCT04537442)，患者至少接受过2线及以上治疗，随访时间为1~12个月，总体治疗效果积极。

704.CELLULAR IMMUNOTHERAPIES: EARLY PHASE AND INVESTIGATIONAL THERAPIES | NOVEMBER 15, 2022  
**Phase I Study of a BCMA-Directed CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Manufactured in <3 Days Using the High-Performance Platform**  
 Hui Liu, Ting Wang, Yazhi Yang, Ru Feng, Jiangtao Li, Chunli Zhang, Jiefei Bai, Yanping Ding, Guanghua Liu, Fei Wu, Xinan Lu, Jian Li, Ting He

药品	适应症	试验阶段	疗法类型	总体评价	最优剂量有效性
IM21	多发性骨髓瘤	I期	三线	积极	sCR/CR: 44%; ORR: 100%

数据来源: NextPharma®数据库, <sup>1</sup>改编自Mohamed Abou-El-Enein et. al, (2021) Blood Cancer Discov, 企业官网、ESMO 2022 Abstract 621MO, ASH 2022

# 现货型细胞疗法有望缩短等待周期，提高产品质量可控性及均一性

- 异体或现货型细胞疗法可将产品生产周期缩短至一周以内，最快或只需2-5天
- 已公布来源的异体细胞疗法以iPSC居多，技术门槛较高，异体外周血、脐血、骨髓可提供更多选择

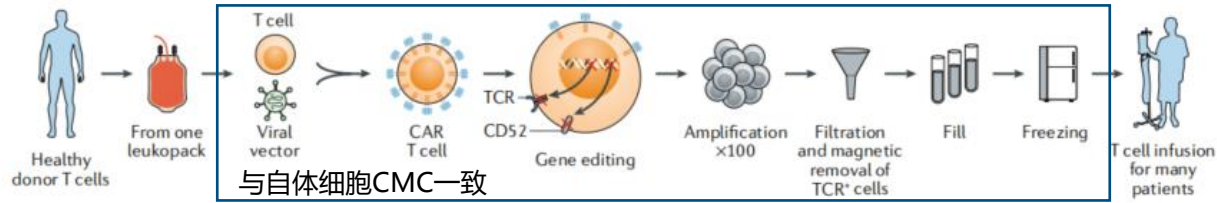


图1 异体CAR-T细胞生产流程示意图<sup>1</sup>

- 国内异体细胞疗法的总体研发数量少于国外，异体CAR-T细胞疗法数量约国外在研的一半；未公布细胞来源的数量占比巨大。
- iPSC同时也是异体NK细胞、干细胞等疗法的主要来源之一；
- 2022年国内布局iPSC企业融资事件较多，多起融资事件金额近/超亿元人民币

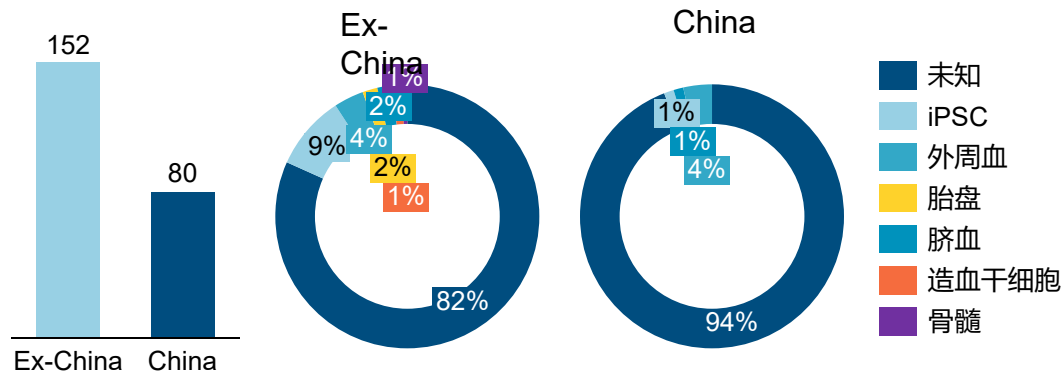


图2 国外及中国在研异体CAR-T细胞疗法数量及细胞来源统计

## 异体CAR-T细胞治疗的优势与难点

- 在自体或异体CAR-T细胞输注之前，患者几乎都需要进行环磷酰胺和氟达拉滨组合的淋巴清除；

表1 自体与异体CAR-T细胞疗法主要差异分析

	自体	异体
生产周期	个体定制，每个病人需等待完整生产周期	可规模化生产，产量增加的同时可缩短等待时间
生产制备	存在生产失败的风险	T细胞的均一性和稳定性提高
Re-dosing	取决于病人健康程度	根据需要可再次给药，可能存在同种免疫的风险
体内存活时间	较长，数月甚至数年	较短，几周至数月
副作用	细胞因子释放综合征，潜在的长期副作用（如抗CD19 CAR-T细胞的B细胞发育不全）	细胞因子释放综合征，移植物抗宿主病；宿主抗移植物（对异体细胞的排斥）；清淋带来的毒性与风险*

- 异体CAR-T细胞治疗的治疗窗口取决于初始的扩增程度以及异体CAR-T细胞在体内的持续时间、受体免疫系统对异体CAR-T的排斥程度；
- 使用HLA等位基因与大多数人相匹配的T细胞进行CAR-T细胞治疗药物制备可一定程度避免异体CAR-T细胞排斥；
- 对TCR、CD52等调节元件进行修饰/敲除，可以在不影响CAR-T细胞活性的条件下延长其存活时间。

数据来源：NextPharma®数据库，<sup>1</sup>S. Depil, et. al, (2020) Nat Rev Drug Discov; MedAlpha®数据库



# 现货型细胞疗法副作用可控，临床结果显示其兼具安全性和有效性

- 已进入临床阶段的异体CAR-T细胞疗法共103个，治疗实体瘤的药品16款，已公布临床结果显示异体CAR-T可兼具安全性与有效性

## ALLO-316 (NCT04696731)



ALLO-316报告1例3级CRS，未出现3级以上GvHD或神经毒性，患者CD70表达程度与其对ALLO-316的响应相关，细分患者人群获益更大，CD70阳性患者**ORR达33%，DCR达100%**。13 (77%) 的患者经历了SAE，无GvHD发生，CRS和神经毒性等级较低，3级以上事件较少。

表1 肾细胞癌总体患者与细分患者临床结果

	All patients (n=17)	CD70+ patients (n=9)
ORR, n (%)	2 (12)	2 (22)
DCR, n (%)	12 (71)	9 (100)
PR, n (%)	2 (12)	2 (22)

## MT-027 (ChiCTR2100047968)



入组患者为已接受过标准治疗，经组织学或细胞学确认为复发的高级别胶质瘤患者，**每4周接受腰椎内注射MT-027 (靶向B7-H3)**。

未发生任何典型或严重的CRS或ICANS，未发现GvHD，所有不良事件均为1-2级。MT-027在给药1天后即扩增到Cmax，持久性>30天。

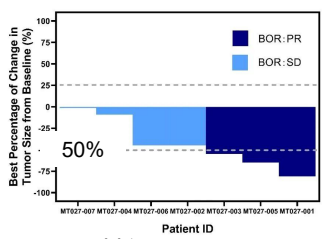


图1 与基线相比的肿瘤变化

表2 临床结果

入组人数 7人	
ORR, n (%)	3 (42.9)
DCR n (%)	7 (100%)
平均OS	16.4个月

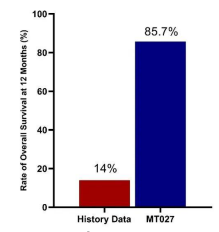


图2 复发后12个月生存率

## ALLO-316 设计



- CD70是T细胞共刺激配体，参与T细胞的激活；
- 肿瘤细胞表面的CD70可以介导免疫抑制，诱导肿瘤浸润淋巴细胞凋亡
- 识别CAR-T细胞表面CD70导致CAR-T细胞间“自相残杀”

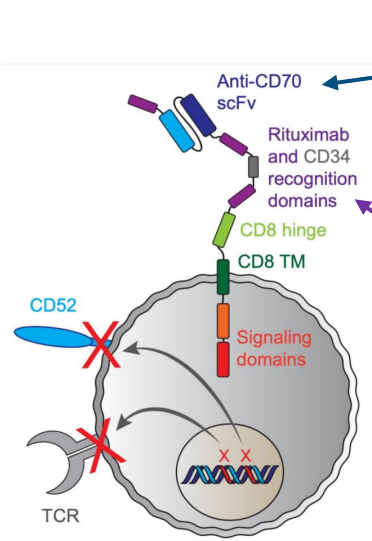


图2 ALLO-316设计

- 鉴定出两类CD70 CAR-T结合表位（细胞外结构域的膜远端区和近端区），杀伤能力有所差异；
- cis-mask CD70 CAR掩蔽T细胞表面CD70，有效保护CAR-T免于相互攻击；

- 基于Rituximab (CD20单抗) 的off-switch关闭信号，可以解除CAR-T的抗肿瘤活性；

- 4-1BB/CD3ζ转导信号

- 使用TALEN基因编辑技术敲除TCR和CD52，避免与同种异体抗原的潜在反应；
- 临床使用ALLO-647 (靶向CD52单抗) 辅助清淋，CD52敲除使CAR-T对其有抗性

➢ 国内已有异体CAR-T细胞疗法推进至临床的企业包括：雅科生物、巨喜生物、邦耀生物、茂行生物、优卡迪、精准生物、北恒生物、博生吉、瑞顺生物、贝赛尔特等

数据来源：NextPharma®数据库，Allogene，茂行生物，2023 ASCO Abstract 2043，

# 非病毒载体可大幅缩短生产时间，避免病毒载体带来的质控难点及潜在风险

➤ 基于病毒载体的自体与异体CAR-T细胞制备都需经过靶向CAR筛选、CAR序列优化、CAR表达质粒构建与制备、病毒生产与纯化等环节，使用非病毒载体可大幅缩短生产时间，简化生产流程与质控指标，或可进一步提升细胞治疗产品安全性

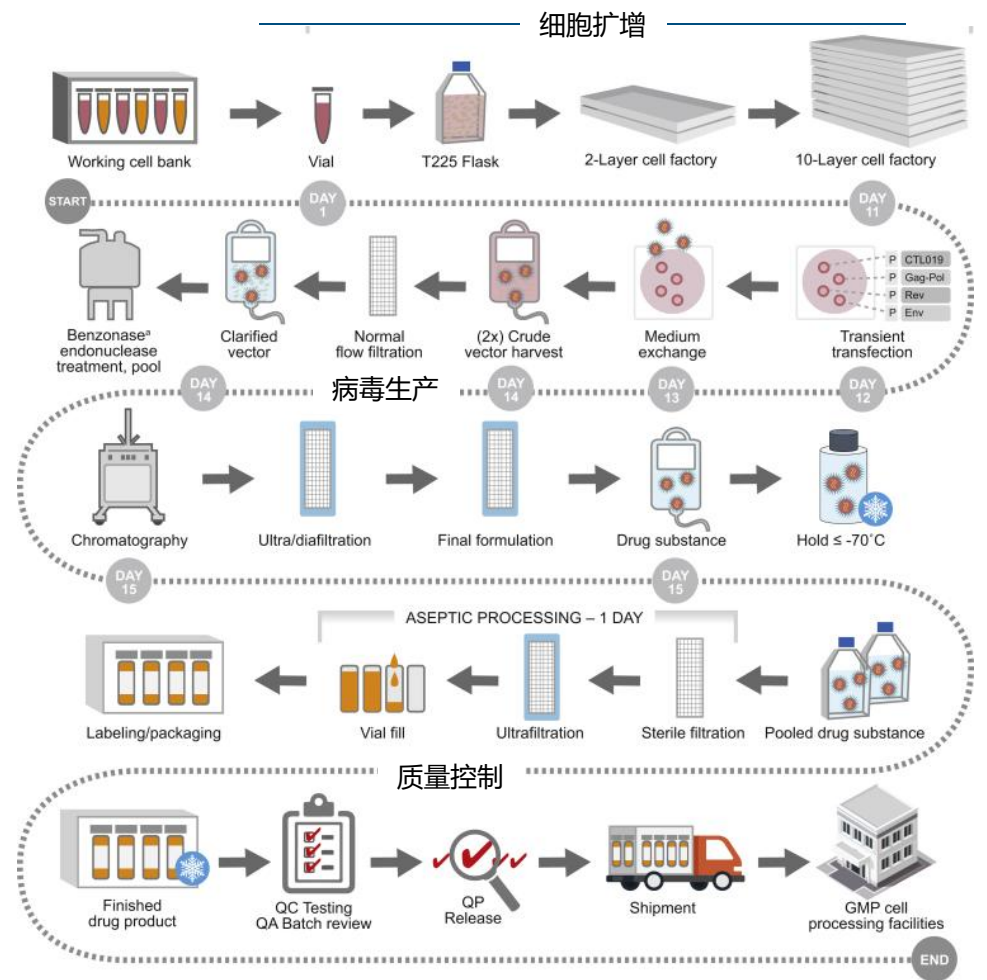


图1 病毒载体生产与质控流程<sup>1</sup>

## 非病毒载体的优势与选择策略

病毒载体除生产周期长、成本高外，

- 病毒在T细胞基因组的随机整合可能会有潜在致瘤风险；
- 细胞对病毒来源DNA的特异反应可能会阻碍CAR表达；

选择策略包括：

- 不依赖病毒载体的基因编辑系统
- 转座子系统
- mRNA转导

但需避免随机插入以及CAR的不连续表达。

载体类型可选项 (示例)



快速检索增强策略 (示例)



图2 CGT模块的载体类型和标签检索示例

## 非病毒定点整合代表产品BRL-201

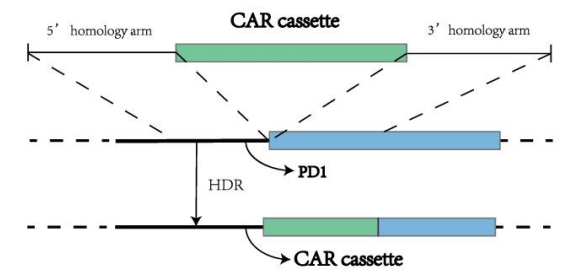


图3 Quikin CART技术示意图

- 使用电穿孔方式，在CRISPR-Cas9造成DNA双链断裂的同时提供CAR表达序列作为同源定向修复 (HDR) 模板，同步实现T细胞中PD1的敲除和CAR编码序列的定点插入；
- 可扩展至其他T细胞调节分子的定向改造，制备免疫检查点敲除的增强型CAR-T；
- 生产工艺简化，质控指标与流程简化；生产流程缩短，生产成本降低；
- 近期公布的临床结果显示在中位观察期19.2个月的21名患者，**18例实现CR (85.7%)**，且具有良好的安全性，部分患者出现轻微的CRS，4例1-2级ICANS。

转化医学(1)

标题	主题类型	期刊	影响因子	发表日期	药品(当前最高阶段)	靶点	疾病	公司
Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. [Quikin CAR-T]	初步临床	Nature	43.070	2022-08-31	BRL-201 (靶向CD19非病毒PD1定点整合CAR-T细胞) (I/II期临床)	CD19; PD1	非霍奇金淋巴瘤	邦耀生物

数据来源: NextPharma®数据库, <sup>1</sup> Bruce L Levine, et. al, (2017) Mol Ther Methods Clin Dev, 邦耀生物, Hu Y, et al. (2023) EClinicalMedicine

## In vivo 细胞疗法可在体内定向产生CAR-T细胞，克服多重生产难点

- mRNA疫苗研发使基于脂质纳米颗粒（LNP）的技术得到长足发展与进步，递送策略多样，在体疗法有望取得突破性进展
- 已有DNA或mRNA编码的抗体药物进入临床，治疗实体瘤或感染性疾病
- 国内企业布局较少，或可发挥现有优势，扩展mRNA药物研发方向

### Fusosomes

- Fusosomes是一种具有经修饰的副粘病毒包膜蛋白的新型假型化载体，
- 具有特异性转导的作用，靶向特定细胞，同时具有高转导效率；
- 临床前研究显示调节静息T细胞的状态可以显著提高T细胞对fusosome介导转导的易感性；

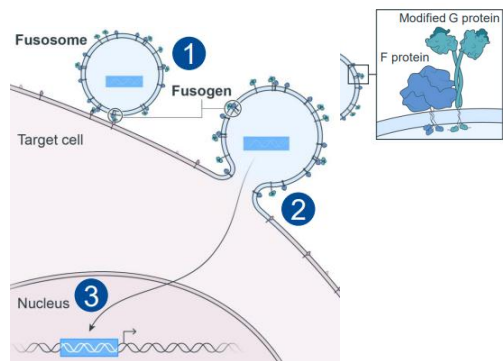


图1 基于Fusosome的定向递送

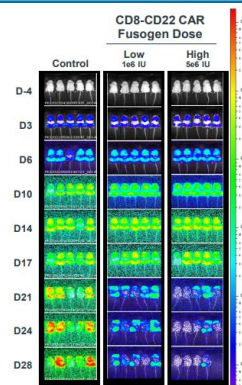


图2 临床前实验结果

- fusosomes递送CD22 CAR至靶向的CD8 T细胞，低剂量组和高剂量组均有效控制小鼠肿瘤生长（图2）
- 较高的转导效率有望降低使用剂量，提高安全性（图3）

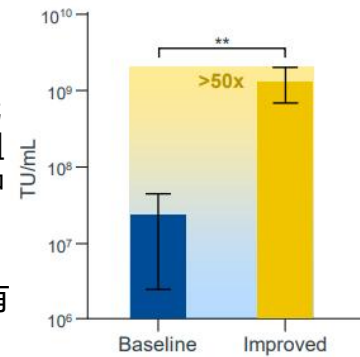


图3 SG299效力检测



- Sana 目前在研体内CAR-T管线均靶向血液瘤，于2021年上市时未开展临床试验，公司估值约12亿美元

### iGPS (基于Fusogen)

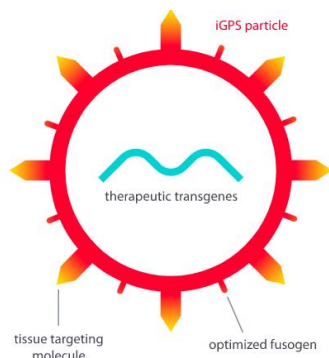


图4 iGPS示意图

- iGPS是通过使用靶向分子对慢病毒载体进行修饰，使其具有特异性；
- 改良的fusogen可以提高治疗性转基因的递送效率；
- 有效的基因递送允许全身性给药和低剂量使用，无需预先化疗。
- 使用慢病毒载体的还有EXUMA的GCAR



### Targeted Nanoparticles - ixaka

- Proprietary oligopend-modified poly β-amino-ester (OM-PBAE) polymers
- Grafting functional group
- 3-aptamer
- Covalently bonded cell-targeting moiety (aptamer)
- Benign non-pseudotyped (bald) lentiviral vector expressing transgene
- Cell-specific promoter (e.g. T cell)

图5 具有靶向性的纳米颗粒

### Targeted LNP

- 递送载体：安全的非病毒系统，可重复给药
- 由LNP表面的由抗体或抗体片段实现特定细胞类型的靶向性
- 可负载mRNA编码的CAR，基因编辑工具或治疗性蛋白

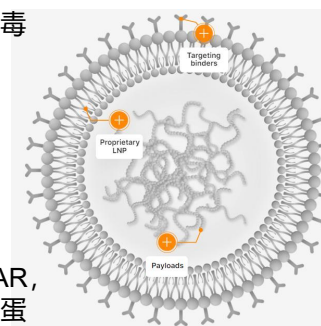


图6 靶向性脂质纳米颗粒



## 逻辑门控CAR-T：提高安全性和有效性的新策略

- 逻辑门控设计策略多样，有望实现肿瘤细胞与正常细胞的精准区分，避免在靶脱瘤，提高安全性
- 药物开关门控提出新的通用型细胞治疗药物策略
- 逻辑门控CAR-T企业备受资本青睐，单次融资金额巨大，国内研发管线数量少

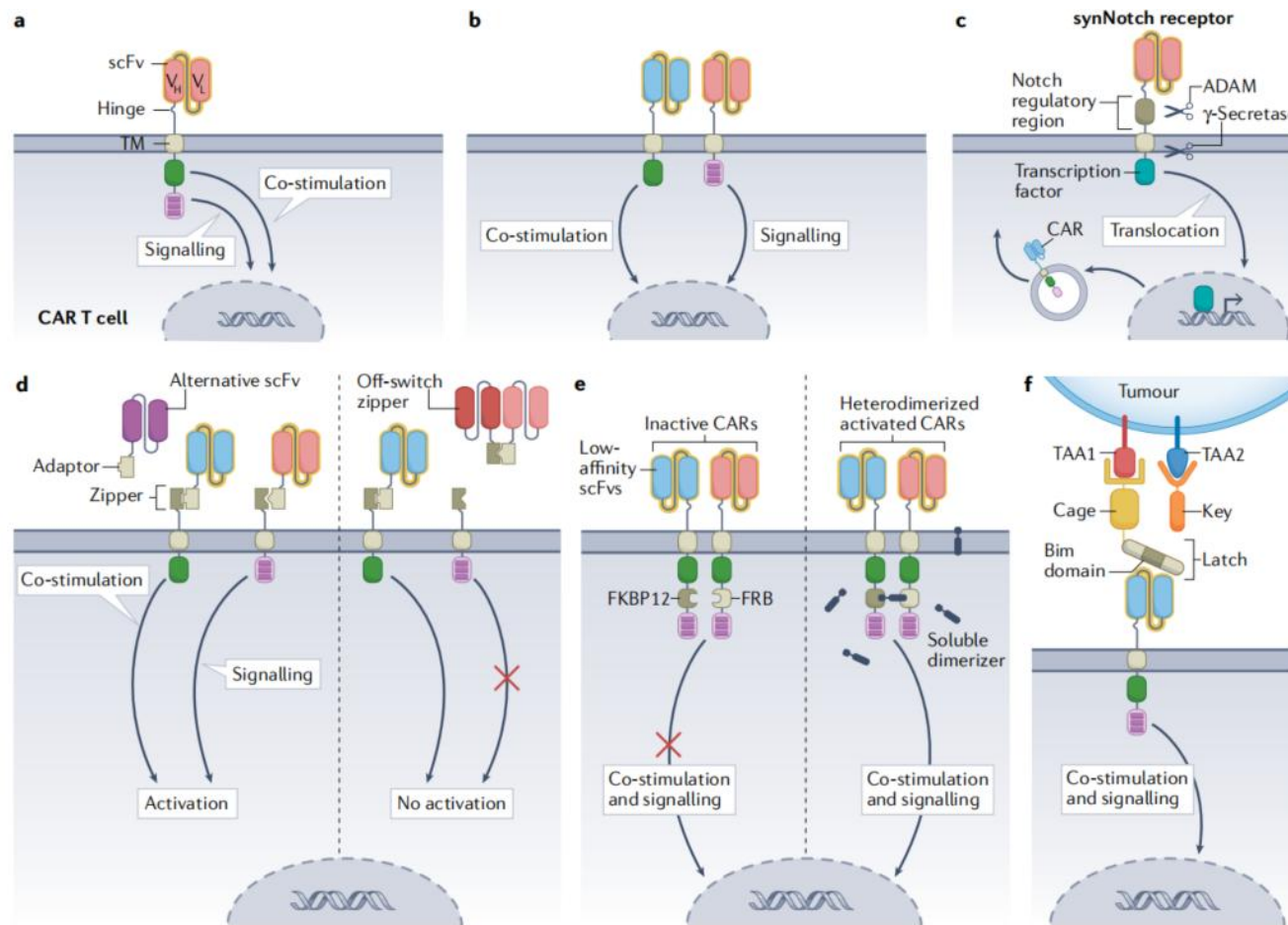


图1 CAR-T细胞设计中的逻辑门控策略总结<sup>1</sup>

### (a, b) AND 逻辑门控

仅在同时识别到两个肿瘤相关抗原（TAA, tumor-associated antigen）时才可诱导T细胞的完全活化，进而发挥杀伤作用，从而避免杀伤表达靶向蛋白的正常细胞导致的在靶脱瘤现象；

双靶点选择可拓展至TAA和肿瘤微环境中特异性细胞因子的组合；

### (c) IF/Then 逻辑门控

实体瘤的肿瘤微环境（TME, tumor microenvironment）具有低氧、低pH等特征，同时伴随细胞外基质组分及构象的变化，如肿瘤局部蛋白酶浓度升高等；pH感知型或可降解linker可以有效避免CAR-T泄露；synNotch合成受体环路依赖于Notch调控域及ADAM、 $\gamma$ -分泌酶切割释放转录因子，进而促进CAR的表达；

### (d, e) split-AND逻辑门控

亲和力控制型CAR，可以通过调节抗原识别（将scFv连接在配体/竞争性结合）或共刺激信号（药物诱导的二聚化/异源二聚化）进而调节CAR-T细胞活性；

### (f) AND/NOT组合门控

CAR-T细胞不直接识别抗原，而是通过识别由可溶性蛋白担任的“中间人”发挥作用。

# 逻辑门控概念新颖，或可实现更精准的治疗策略，有待临床进一步验证

- 早期设计策略概念新颖，CAR-T细胞设计、生产与质控复杂化对制造工艺要求提高，生产成本与风险或随之增加
- 与门和双靶点CAR-T有所区别，需更多考虑肿瘤异质性与患者个人差异，避免肿瘤免疫逃逸，对靶点选择要求更高

## 双靶向CAR的OR / NOT

### OR逻辑门控

- IMPT-314 (CART19/20) 是一款串联靶向CD20和CD19的scFv, IgG4 hinge和CD28跨膜区的CAR-T;
- 识别仅CD19或CD20阳性的肿瘤细胞, 识别同时具有CD19和CD20表达的肿瘤细胞, 都可以使CAR-T细胞激活并发挥杀伤作用;

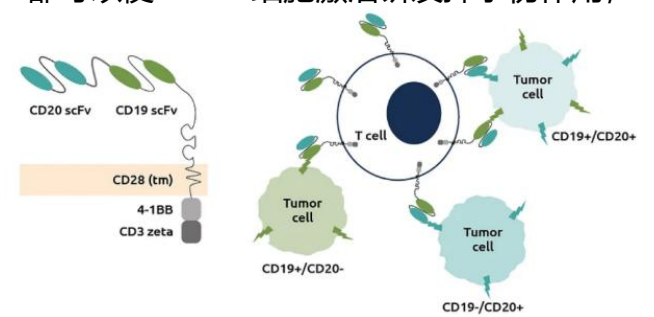


图1 双靶向CAR (OR gate) 示意图

### 临床结果 (NCT04007029) (AACR 2023)

- 入组11位患者, 分别接受  $50 \times 10^6$  (8位) 或  $200 \times 10^6$  (3位) CAR+细胞;
- **ORR 91% (10/11), CR 73% (7/11)**
- **1例FL患者在18个月后复发, 再次接受相同治疗, re-CR已超过6个月。**

## IMPACT BIO

### NOT逻辑门控

- 癌症常伴随由染色体复制或丝分裂导致的基因组不稳定性, 染色体片段的获得或缺失频率增加;
- 缺失或突变失活、不可逆转地丢失的基因, 或由于染色体重排、基因转换、有丝分裂重组而缺失的基因可以作为区分癌细胞与正常细胞的靶标;

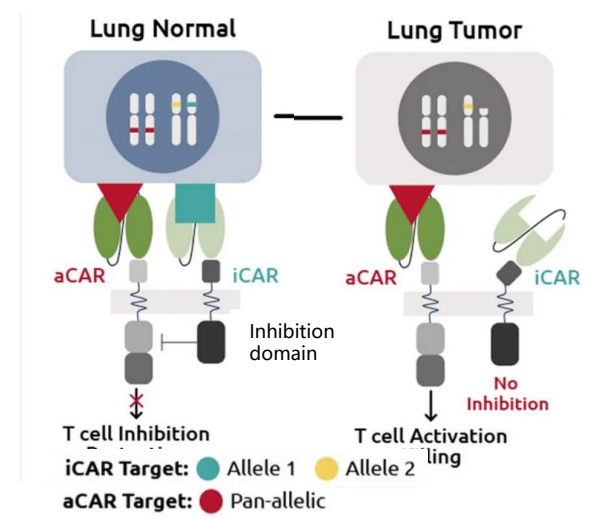


图2 双靶向iCAR示意图

## EXUMA Biotech

## TMR CAR-T

### AND逻辑门控

- 利用肿瘤微环境酸性作为CAR激活信号, 识别正常组织表面抗原不会导致CAR-T的激活;
- CAR-T的激活具有可逆性;

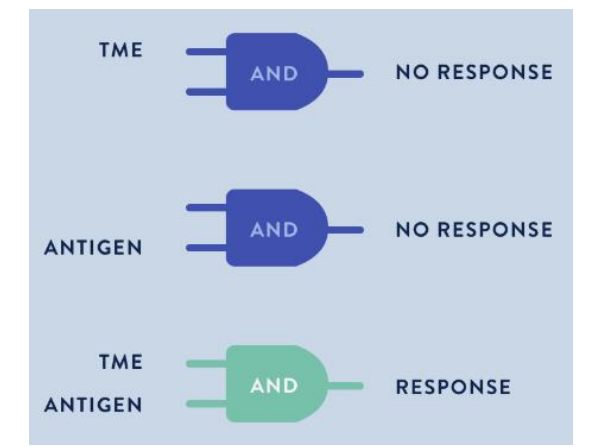


图1 TMR CAR-T模式图

## -ArsenalBio™

AB-1015 (AND gate) I期临床



SENTI BIO

临床前阶段

# 可调节CAR-T设计多样，已进入临床的可调节CAR-T药物治疗结果积极

- 可调节CAR-T作为新兴设计策略，可通过结合药物（小分子或抗体等）对其活性或靶向性进行调节，或通过“自杀”开关提高安全性
- 已有近30款可调控或逻辑门控CAR-T进入临床试验阶段，适应症涵盖血癌和实体瘤，已披露临床结果积极

## GoCAR-T

- Bellicum临床进展较快的GoCAR-T产品为 **BPX-601**，由两部分组成：
  - (1) 靶向PSCA的scFv与CD3ζ胞内结构域组成的第一代CAR，
  - (2) iMC信号：由Rimiducid（小分子化合物）诱导的MyD88和CD40信号，取代T细胞自然共刺激信号，Rimiducid 诱导iMC的二聚化和信号的激活；
- iMC共激活信号控制CAR-T细胞增值、功能持续，同时可能诱导促炎细胞因子产生；

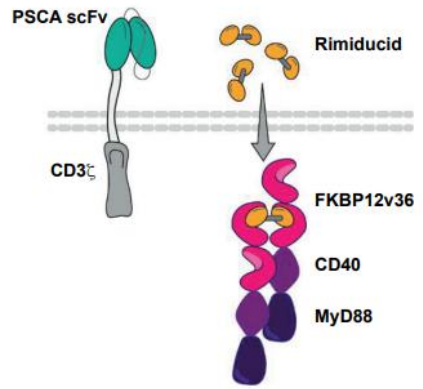


图2 可诱导的双组分BPX-601

## Bellicum

- Bellicum在ASCO GU 2023公布了**BPX-601**治疗去势抵抗前列腺癌的积极结果，
- 招募患者中位治疗6线（5至9），75%的患者接受过免疫相关治疗；
- **PR: 14.3%**; PSA-50 response: 42.9%

表1 治疗相关安全性报告

	All Patients (N=8)	
	All grades n (%)	Grade 3+ n (%)
TEAE	8 (100%)	7 (87.5%)
Serious TEAE	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Cytokine release syndrome	8 (100%)	2 (25%)
Neurotoxicity/ICANS	2 (25%)	1 (12.5%)
Dose-limiting toxicity	1 (12.5%)	1 (12.5%)*
TEAE leading to death	1 (12.5%)	1 (12.5%)*

Radiologic Responses by RECIST

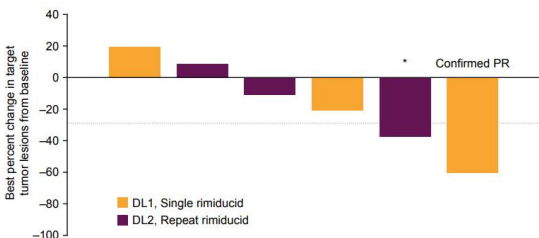


图2 患者肿瘤相较基线变化

## 信达生物



- P329G CAR-T识别抗体P329G突变，其活性和靶向性依赖于使用的单克隆抗体；
- 抗体耗竭后CAR-T细胞不再具有靶向杀伤的能力，可以有效降低持续激活带来的毒性及副作用；
- IBI346末线治疗MM临床结果积极（I期）

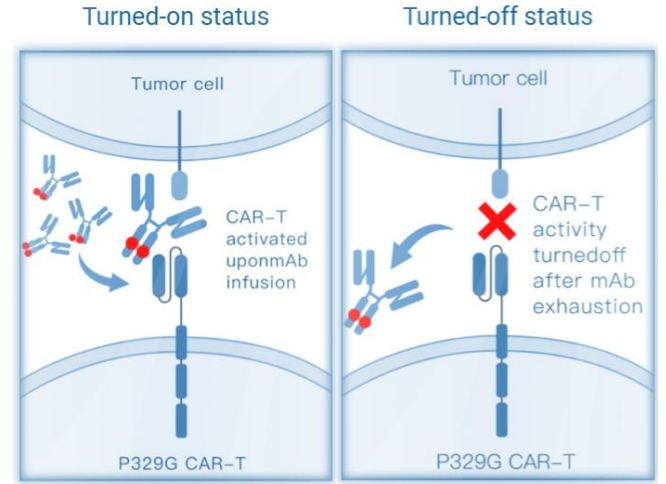


图1 模块化CAR-T示意图

表2 已进入临床的PG-CAR-T

INC001	CLDN18.2	自体	实体瘤	I期
INC002	BCMA	自体	多发性骨髓瘤	I期

数据来源：NextPharma®数据库，企业官网



# CAR-T细胞“武装”助力破解实体瘤治疗困境

- 实体瘤中异常细胞外基质沉积造成的物理性障碍阻止T细胞浸润，克服抑制性的肿瘤微环境和T细胞耗竭是CAR-T治疗实体瘤难点
- 表达细胞因子或趋化因子有助于增强CAR-T细胞增殖与存活，提高实体瘤治疗效果

## CAR-T细胞“武装”策略（部分）



CycloCAR®

- CAR-T细胞共表达细胞因子IL-7和趋化因子CCL21，可以有效提升CAR-T细胞治疗实体瘤的疗效；
- IL-7可以增强CAR-T细胞的增殖与存活；
- CCL21可以招募淋巴细胞和树突细胞至肿瘤；

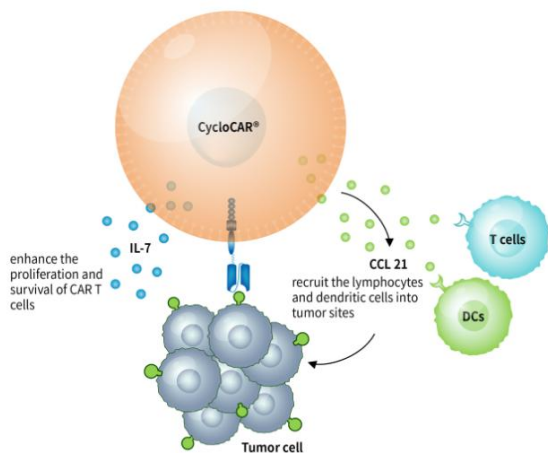


图1 科济生物CycloCAR® 示意图



SMART CART™

- 强化T细胞的扩增能力，延长T细胞持久性
- 阻断内源性TME分子信号传导
- 可将抑制性信号分子转化为T细胞激活信号

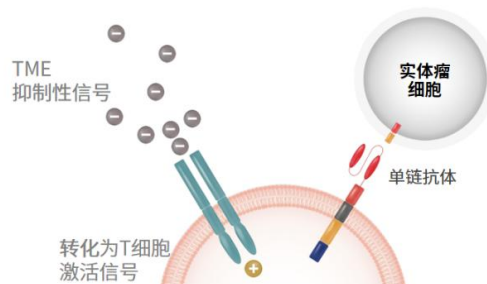


图2 巨喜生物SMART CART™示意图



Ori®CAR

- 独特信号激活域元件Ori
- 提升记忆性免疫细胞的扩增效率；
- 有效突破TME中细胞外基质的物理屏障，抵御TME的免疫抑制

## NextPharma® CGT模块特色字段

热门标签

可选项

表达IL-15  
 表达IL-7  
 表达CCL19  
 表达IL-12  
 表达IL-18  
 表达c-Jun  
 表达α-Gal  
 表达GM-CSF  
 表达CCL21

图1 CGT模块细胞因子等表达可选项

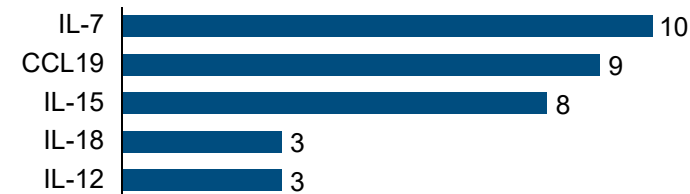


图2 已收录管线的CAR-T细胞“武装”策略统计

## 扩展非肿瘤领域，自身免疫性疾病有望成为CAR-T治疗下一站

➤ CAR-T细胞疗法已被证实可有效治疗系统性红斑狼疮（SLE），多款药物已推进自身免疫性疾病临床试验，国内多家企业领跑

Georg Schett团队于2021年和2022年先后报道了靶向CD19的CAR-T细胞用于治疗SLE的积极结果，为CAR-T敲开了通向自免的大门，同时也有研究者在探究基于CAR的细胞疗法治疗自免、纤维化疾病、代谢性疾病（如糖尿病）的可能。

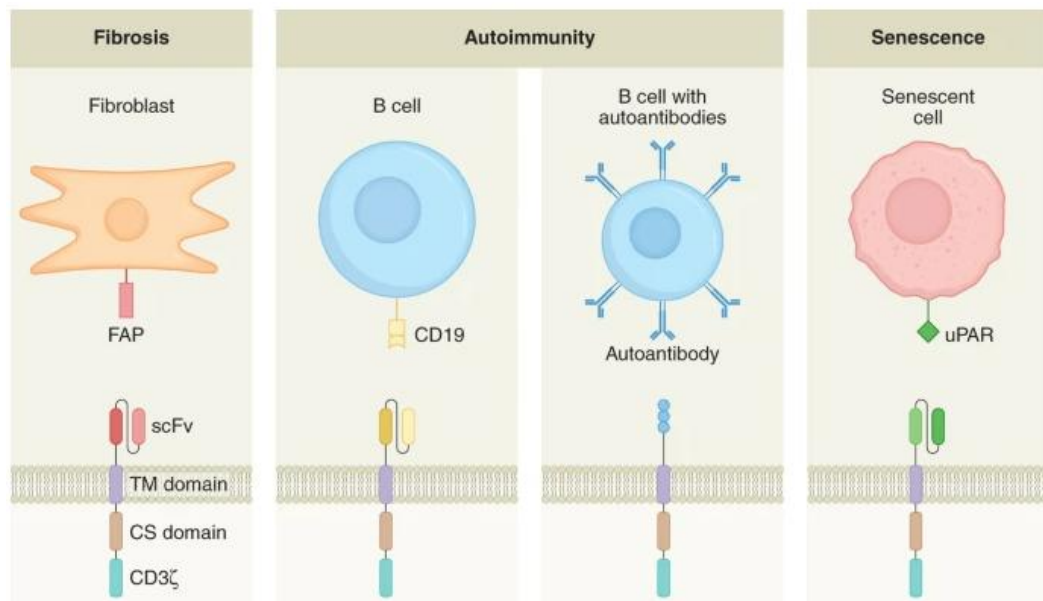


图1 非肿瘤靶向CAR设计示意图 (Haig Aghajanian et al. 2022 Nat Metab)

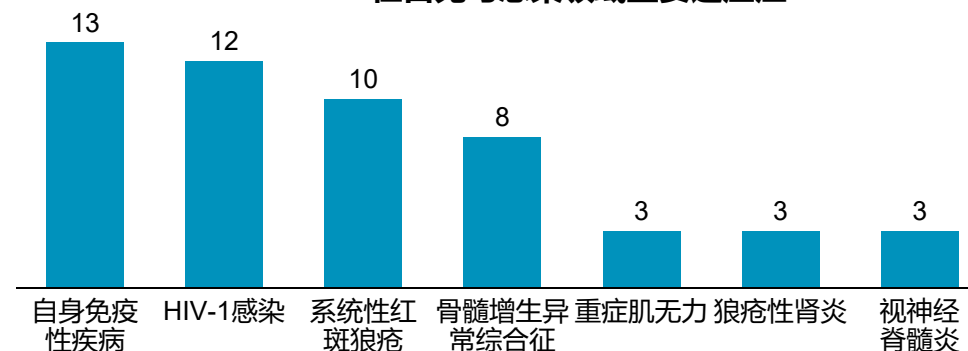
治疗自身免疫性疾病的CAR-T设计策略主要有以下三种：

- 识别过度激活细胞的特定抗原并启动针对识别细胞的细胞毒性；
- 表达与自身抗体具有高亲和性的CAAR (chimeric autoantibody receptor), 进而引发细胞毒性；
- 利用Treg的调控特性构建CAR-Treg细胞

表1 临床阶段药品的自免研发进展

药品名称	研发企业	适应症	当前研发阶段
瑞基奥仑赛	药明巨诺	SLE	I期
伊基仑赛	信达生物, 驯鹿医疗, Sana Bio	视神经脊髓炎	I期
donor-derived CD7 CAR T cells (雅科生物)	雅科生物	克罗恩病 溃疡性结肠炎	I期
rapcabtagene autoleucel	Novartis	SLE 狼疮性肾炎	I/II期
4SCAR19	深圳市免疫基因治疗研究院	自身免疫性疾病	I/II期
GB5005	吉凯基因	SLE	I期
GC012F	亘喜生物	SLE	I期

CAR-T在自免与感染领域主要适应症



数据来源: NextPharma®数据库, Haig Aghajanian et al. (2022) Nat Metab, 数据统计截止日期为2023年6月1日



## 药物研发聚焦未满足临床需求，长期不良反应及复发/耐药需关注

- 克服CAR-T细胞潜在不良反应与耐药是研发难点，不良反应及患者治疗后的复发/耐药产生新的未满足临床需求
- 伊基仑赛长期随访数据公布，对于既往接受过BCMA CAR-T患者总体缓解率达75%，展现吸收CAR-T治疗复发患者潜力

### CAR-T治疗复发率及长期不良反应

不同研究人员针对CD19靶向CAR-T相关临床试验进行总结与统计，研究发现：

- 接受过CD19单靶点靶向CAR-T细胞治疗的DLBCL患者中，约50%会经历疾病的复发；
- 经历CAR-T治疗的B细胞淋巴瘤患者中，20~28%患者复发是由于抗体逃逸，B细胞急性淋巴白血病（B-ALL）复发患者中，16~68%的复发与抗体逃逸相关，在MM中相对较低；

至今观察到的最常见的长期不良反应包括**B细胞耗竭（发育不全）、低丙种球蛋白血症、白细胞减少和感染。**

表1 CAR-T细胞治疗的长期不良反应（Kathryn M. et, al, (2023) Nat Rev Clin Onco）

Study (year of publication)	CAR name and patient population (n)	Median follow-up (range)	Prevalence of persistent B cell/IgG depletion in patients with a CR <sup>a</sup>	Prevalence of late severe cytopenias <sup>b</sup>	Incidence of late infections	Incidence of second malignancy
Chong et al. (2021) <sup>31</sup>	Tisagenlecleucel; adults with B cell lymphomas (38)	61 months	B cell: 4/12 (33%); IgG: 2/11 (18%)	1/38 (3%), ongoing at 57 months	NR	6/38 (16%)
Zhao et al. (2022) <sup>39</sup>	LCAR-B38M <sup>c</sup> ; adults with multiple myeloma (74)	48 months (0.4–61 months)	NR	NR	NR	4/74 (5%)
Cappell et al. (2020) <sup>16</sup>	FMC63-282 <sup>d</sup> ; adults with B cell lymphoma or CLL (43)	42 months (1–123 months)	B cell: 9/24 (38%); IgG: 5/24 (21%)	NR	4/43 (9%) developed an infection requiring hospitalization $\geq$ 6 months after CAR T cell infusion	7/43 (16%)
Cordeiro et al. (2020) <sup>39</sup>	Lisocabtagene maraleucel; adults with ALL, NHL or CLL (86)	28 months (13–63 months)	B cell: NR; IgG: 14/19 (74%)	3/19 (16%) of patients in CR	33/54 (61%) developed an infection and 80% of these were non-severe infections (mostly URIs); 20% of infections required hospitalization at $\geq$ 3 months after infusion	13/86 (15%)
Locke et al. (2019) <sup>27</sup>	Axicabtagene ciloleucel; adults with B cell lymphomas (108)	27 months (IQR 26–29 months)	B cell: 8/32 (25%); IgG: NR	18/108 (17%) of all patients	2 grade 3 infections occurred $\geq$ 12 months in patients in ongoing remission	1 case of MDS
Locke et al. (2022) <sup>23a</sup>	Axicabtagene ciloleucel; adults with B cell lymphomas (170)	25 months	B cell: 55/160 (34%) of all patients; IgG: NR	NR	NR	NR

注：仅列举靶向CD19或BCMA的CAR-T治疗

再次罹患恶性肿瘤

### CAR-T治疗后复发的可能原因

- 抗体逃逸（antigen escape）  
受体基因变异、细胞谱系转换、胞啃作用、表位掩蔽
- T细胞耗竭（T cell exhaustion）
- 抑制性肿瘤微环境（inhibitory TME）

### 驯鹿生物和信达生物伊基仑赛长期随访数据更新 FUMANBA-1 (NCT05066646, ChiCTR1800018137)

- Phase 1b: 17人，Phase II 86人，回输剂量为 $1.0 \times 10^6$  CAR-T/kg，可评估患者101人；
- 11.7% (12/103) 受试者既往接受过**非全人源BCMA CAR-T治疗**；
- 接受过3线以上治疗，中位随访时间13.8个月（0.4至27.2）；
- 93.2% (96/103) 患者经历CRS，仅1例为3级以上；
- 在随访达到回输后12个月和24个月的受试者中分别有50% (28/56) 和40% (4/10) 的受试者仍可检测到CAR-T细胞存续，仅有19.4% (20/103) 的受试者在回输后检测出抗药抗体（ADA）阳性；
- 中位持续缓解时间和中位无进展生存期均未达到；
- 既往接受过BCMA CAR-T治疗的患者中**4例维持sCR超过18个月**

表2 无或有CAR-T既往治疗史患者的治疗有效性

	无CAR-T治疗史受试者：89例	接受过CAR-T治疗受试者：12例
总体缓解率	98.9% (88/89)	75% (9/12)
严格意义的完全缓解	78.7% (70/89)	41.7% (5/12)

# T细胞亚型选择提供CAR-T研发新的思路，CAR-Macrophage进场

- $\gamma\delta$ T细胞的抗原识别能力不受限于MHC分子，可释放大量细胞因子，并带来更低的副作用，但需考虑其两面性，调控其促癌能力
- 免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞（M2）促进肿瘤生长，M1型促炎巨噬细胞促进抗肿瘤免疫原性，利用巨噬细胞的渗透特性开发CAR M有望成为实体瘤治疗新策略
- CAR M近两年融资事件数量上升，交易增加，相关管线研发均处于早期阶段，国内企业布局较多，有望开发FIC产品

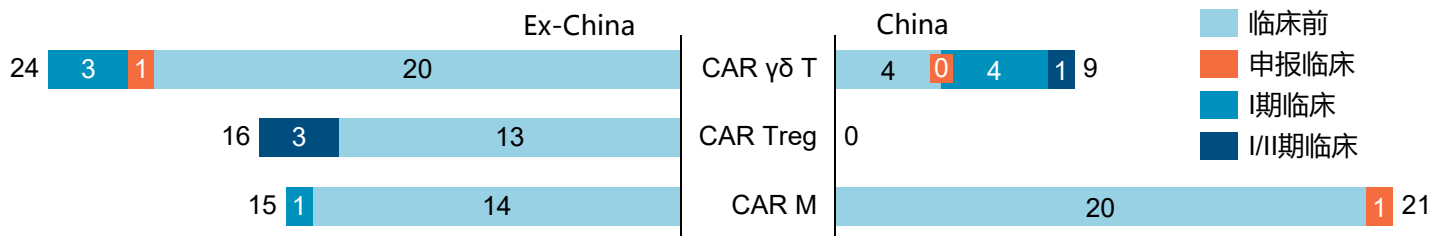


图1 国内外CAR  $\gamma\delta$ T、CAR Treg和CAR M研发进展

项目名称	国家/地区	项目特色	最新融资时间	最新轮次	融资金额	最新投资机构	估值/市值
Myeloid Therapeutics	美国	临床研究   技术平台   CAR-M   肿瘤免疫   癌症疫苗	2023-05-18	战略投资	7300万美元	Alexandria Venture Investments   Newpath Partners   BVC   Moore Strategic Ventures   ARCH Venture Partners   Hatteras Venture Partners	--
Carisma Therapeutics	美国	临床研究   大学衍生企业   技术平台   CAR-M	2023-03-08	IPO	--	--	2.46亿美元
元迈细胞	中国	CAR-M	2022-12-30	战略投资	--	鼎晖投资   南京市创新投资集团   南京扬子国资投资	--
能石生物	中国	临床研究   CAR-M	2022-10-17	天使轮	数千万元人民币	得时资本   澳银资本   黎曼博想	小于1亿美元
Inceptor Bio	美国	技术平台   CAR-T   CAR-M   CAR-NK	2022-05-19	A轮	3700万美元	Kineticos Ventures	--
赛元生物	中国	技术平台   诱导性多能干细胞   CAR-M   即用型   CAR-NK	2022-05-18	战略投资	--	银杏谷资本   倚锋资本	--
SIRPant Immunotherapeutics	美国	技术平台   CAR-M   肿瘤免疫	2021-09-29	A轮	2500万美元	Bios Partners   BioAdvance	--
合生基因	中国	腺病毒载体   溶瘤病毒   基因疗法   技术平台   CAR-M	2018-11-19	A轮	--	君岳投资	--
Thunder Biotech	美国	CAR-M   技术平台	--	--	--	--	--
Serenity Bioworks	加拿大	临床研究   CAR-M   自身免疫	--	--	--	--	--

图2 CAR M细胞疗法企业项目特色及融资信息

表1 大额CAR M交易事件信息

交易时间	转让方	受让方	药品	交易金额
2021-06-17	Shoreline	Kite	iPSC CAR M	2300 M USD
2022-01-10	Carisma	Moderna	In vivo mRNA CAR M	Upfront 45 M USD

## NextPharma® CGT模块特色字段

药理类型

可选项

- CAR T细胞疗法
- CAR CIK细胞
- CAR M细胞疗法
- CAR Treg细胞疗法
- CAR NK细胞疗法
- CAR T engager
- CAR  $\gamma\delta$  T细胞疗法

图3 CAR相关药理类型筛选

# NextPharma® CGT模块特色字段

**细胞基因疗法**

药品

靶点

载体类型

细胞类型 **全部** 自体 异体 未知

药品类型(大) **全部** 细胞疗法 基因疗法 组织疗法 其他

药品类型(小) **全部** T细胞 NK细胞 巨噬细胞 树突细胞 干细胞 基因疗法 基因编辑疗法 溶瘤病毒 组织疗法 其他

研发机构

疾病

## 更细化的药理类型分类

药理类型

可选项

- CAR T细胞疗法
- CAR CIK细胞
- CAR M细胞疗法
- CAR Treg细胞疗法
- CAR NK细胞疗法
- CAR T engager
- CAR γδ T细胞疗法

图1 CAR相关药理类型筛选示例

## “武装”策略供参考

热门标签

可选项

- 表达IL-15
- 表达IL-7
- 表达CCL19
- 表达IL-12
- 表达IL-18
- 表达c-Jun
- 表达α-Gal
- 表达GM-CSF
- 表达CCL21

图2 CGT模块细胞因子等表达可选项示例

## 载体选择早知道

载体类型可选项 (示例)

可选项

- 转座子
  - 转座子(Transposon)
  - 转座子(PiggyBac)
  - 转座子(Sleeping Beauty)

图3 CGT模块的载体类型检索示例

## 更丰富的标签选择

快速检索增强策略 (示例)

可选项

- 敲除PD1
- 敲除TCR
- 敲除CISH
- 敲除CD38
- 敲除CD5

图4 CGT模块标签选择示例

## 免责声明 Disclaimer of liability

本报告由医药魔方制作,未经医药魔方许可,严禁将本报告大规模传阅。

医药魔方不对本报告内的数据做超出客户服务协议之外的承诺。本报告不构成任何立项、投资、交易建议。阅读者应审慎使用本报告信息,如因阅读者使用不当造成损失,医药魔方概不负责。医药魔方不会因为接收人收到本报告而视其为客户。

对本报告有任何疑问和建议或者是数据上的需求,欢迎扫码添加魔方君企业微信联系。

<http://www.pharmcube.com>

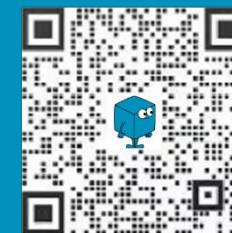


联系我们

Email: [hi@pharmcube.com](mailto:hi@pharmcube.com)

Tel: 010-64736966

021-66292268



北京市朝阳区宝能中心A座1308室  
上海市张江高科技园区亮秀路112号Y1座611室  
苏州工业园区星湖街218号A1楼南座301室  
南京市鼓楼区中山北路2号紫峰大厦主楼1910室

# THANK YOU

Empowering Biopharma Innovation with Data and Insights