



# 克服CAR-T治疗发展痛点的关键技术研发

## 李宗海

2025年11月19日  
科济药业 (股票代码: 2171.HK)

# 免责声明



**本文件仅供参考之用，并不拟且不应被解释为就购买、认购或出售任何证券的要约、诱因、邀请、招揽、承诺或广告，而本文件的任何部分不应构成任何合同或承诺的基础，任何合同或承诺也不得依赖本文件的任何部分。**

本文件严格保密，不得公开传播，仅供有权接收本文档的人员使用。收件人同意对文件内容保密，未经公司事先书面同意，不得以任何方式向任何人复制或分发文件的全部或部分内容。

除非另有说明，编制本文件所使用的信息是由公司提供或从公开渠道获得且尚未经过任何第三方独立验证。本文件仅作讨论之用，编制时并不拟根据适用证券法或其他法规作公开披露。本文件的内容可不经通知于任何时间作出更正或变更，且将不会就本文件日期后可能发生的重大进展而进行更新。对该等信息的公正性、准确性、完整性或正确性并无作任何明确或隐含的陈述或保证，而本文件包含的任何内容并非对过去、现在或将来的陈述，任何人也不得依赖本文件包含的任何内容作为对过去、现在或将来的陈述。公司、或其关联人士、董事、高管、雇员、顾问、代表或其他任何人均不承担任何（因疏忽或其他原因）由于对本文件内容的任何使用而造成的任何损失，或以其他方式产生的与本文件相关的损失。

本文件并不拟就评估提供基础，亦不应被视为就任何交易或其他事项的建议。本文件包含的任何分析并非且不拟作为对公司或其任何子公司或其他关联机构的资产或业务的评估。本文件任何内容不应被视为监管、估价、法律、税务、会计或投资建议。阁下进行任何交易前，应确保阁下自行负责就公司进行尽职调查，且充分了解该交易的潜在风险及回报，同时阁下应咨询阁下认为就协助阁下作出该等决定所必要的该等顾问，其中包括，但不限于，阁下的会计师、投资顾问及法律及/或税务专家。本文件概不包含任何信息或材料导致其可能被视为（1）《公司（清算及杂项条文）条例》（香港法例第32章）（“公司条例”）第2（1）条所指的招股章程，或公司条例第38B条所指的有关招股章程的广告或以广告方式刊登招股章程的任何摘录或节本，或《证券及期货条例》（香港法例第571章）（“证券及期货条例”）第103条所指的广告、邀请或载有该广告或邀请的文件，或（2）于香港违反香港法律向公众作出要约，或可援引香港法律下获得任何豁免。

本文件载有前瞻性陈述，披露公司截至本文件所示有关日期当日就未来事件所持见解、测算、信念及预期。该等前瞻性陈述乃基于多项非公司能控制的假设及因素。因此，其受到各类重大风险及不确定性左右，且实际事件或结果可能与该等前瞻性陈述有重大出入，本文件所讨论的前瞻性事件亦不一定发生。本文件所载的任何测算、目标、估计或预测，并无任何人士就是否可以达至或其合理性发表任何声明或保证，阁下亦不应对其实加以依赖。

本文件并不构成在美国或任何其他司法管辖区要约出售或招揽要约购买证券。在并无根据经修订的1933年美国证券法（“美国证券法”）登记或获得相关的登记豁免时，概不得在美国要约出售或出售证券。

通过阅读本文件和出席本报告会，阁下同意受上述限制的约束，而阁下应被视为已向我们表示阁下及阁下所代表客户是（a）合资格机构买家（定义见美国证券法下第144A条规则）或（b）在美国境外（定义见美国证券法下S规则）。阁下应被视为已向我们表示阁下及阁下所代表客户为《证券及期货条例》附表一第1部及其该条例下任何规则（包括但不限于香港法例第571D章《证券及期货（专业投资者）规则》）中所定义的“专业投资者”。

- **THANK-u Plus®技术平台的底层逻辑和建立**
- **实体瘤新一代技术平台**
- **LADAR®技术的应用潜力**
- **新的通用型管线及其临床前研究**

# 不同异体CAR-T平台



公司	科济药业	Allogene Therapeutics	Poseida	Caribou Biosciences	北恒	SANA	邦耀	Crispr therapeutics
技术	TCR+HLA-I+/-2 +/- NKG2A KO+Nki Binder+NK-targeted CAR	TCR+CD52抗体	TCR+B2M	方法1: TCR+PD-1 KO 联合较大剂量清淋 方法2: TCR+B2M KO + HLA-E 可能需要 HLA配型	TCR+HLA-I/II KO, Nki Binder	TCR+HLA-I/II KO, +CD47	TCR+HLA-II, PD-1 KO+PD-L1 ECD	TCR+HLA A/B, TCR+B2M+Regnase-1+TGFbR2 KO

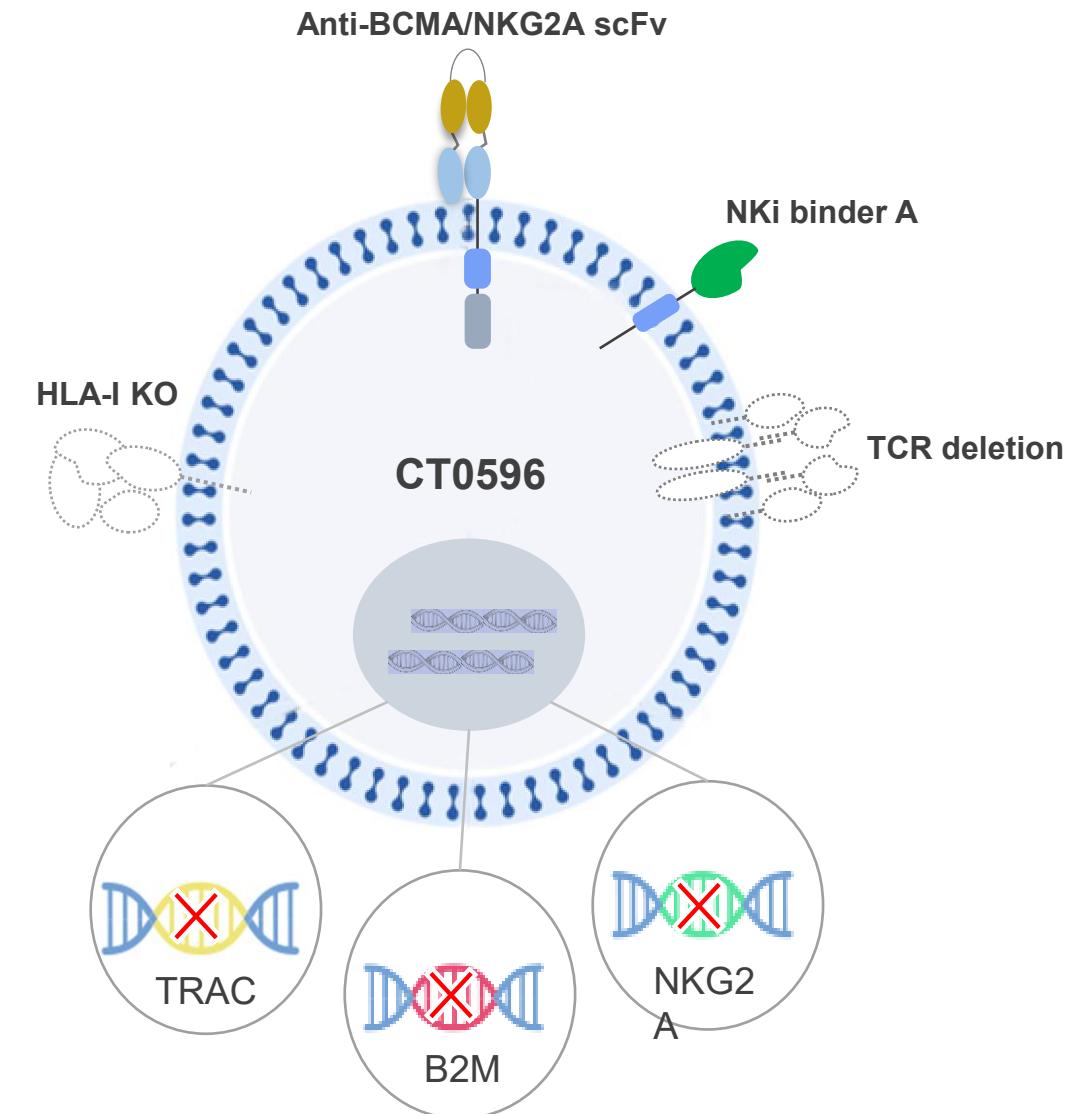
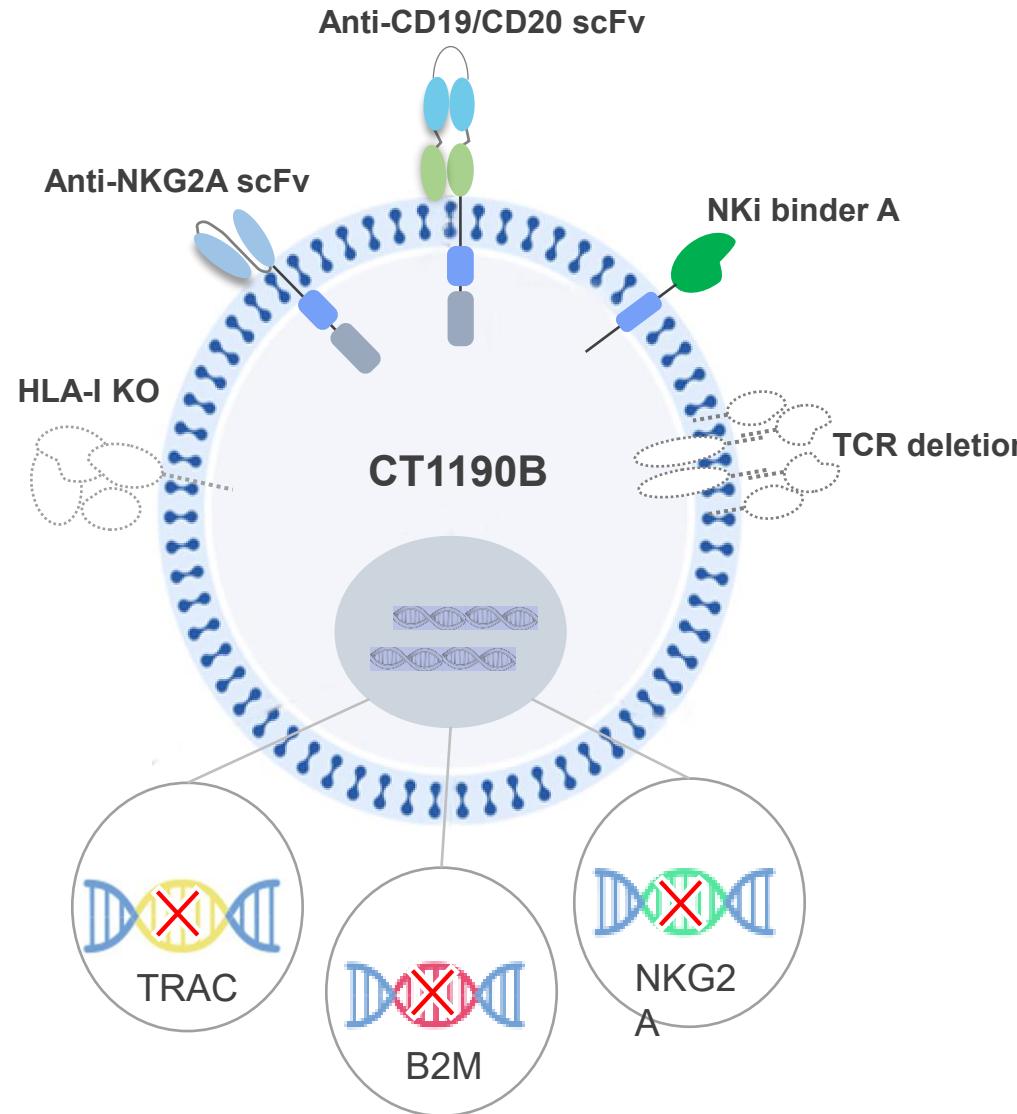
KO: Knock-out; Nki: NK inhibitor; B2M KO和HLA-I KO等同意思

# CT0590临床数据的启示

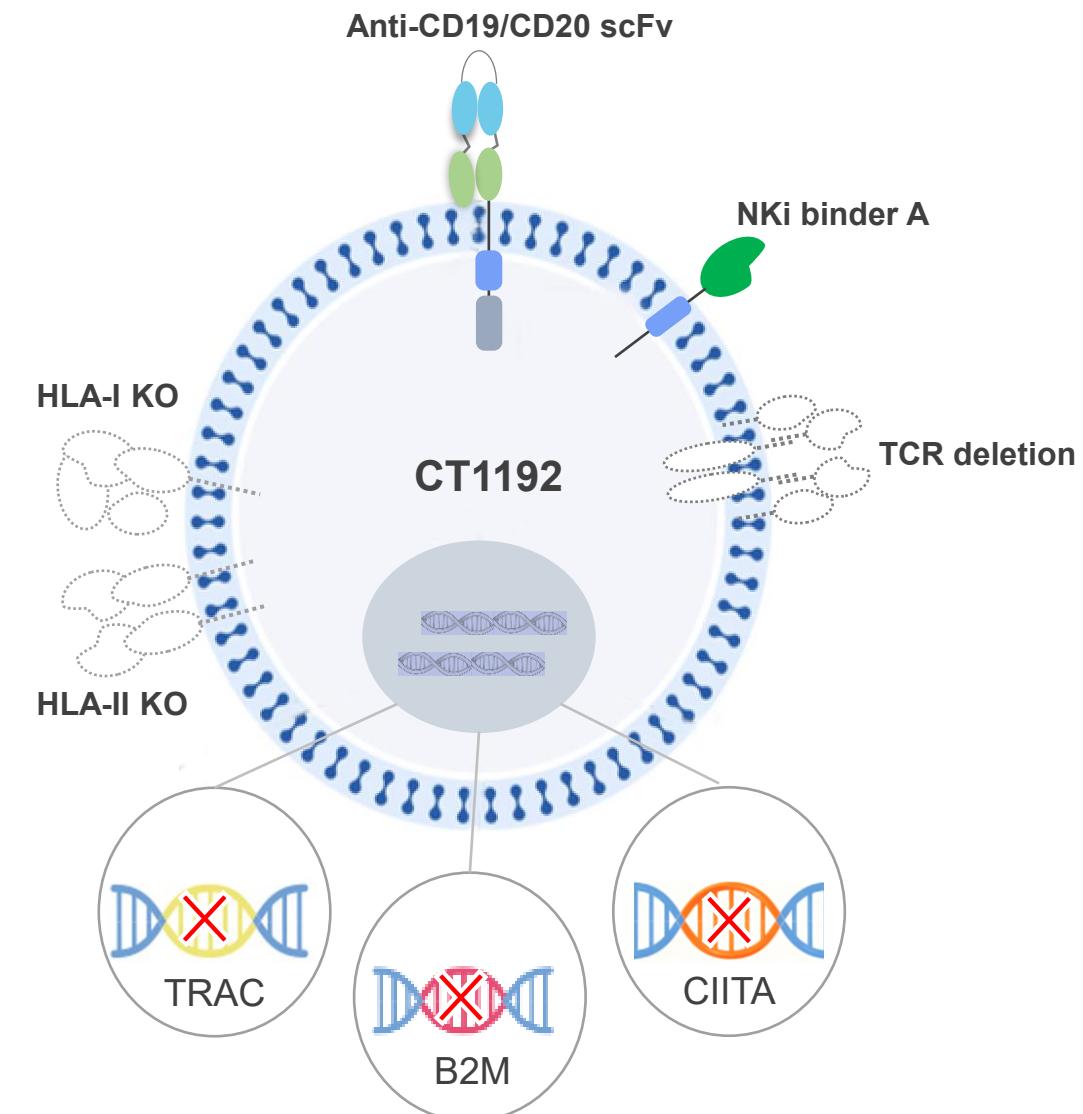
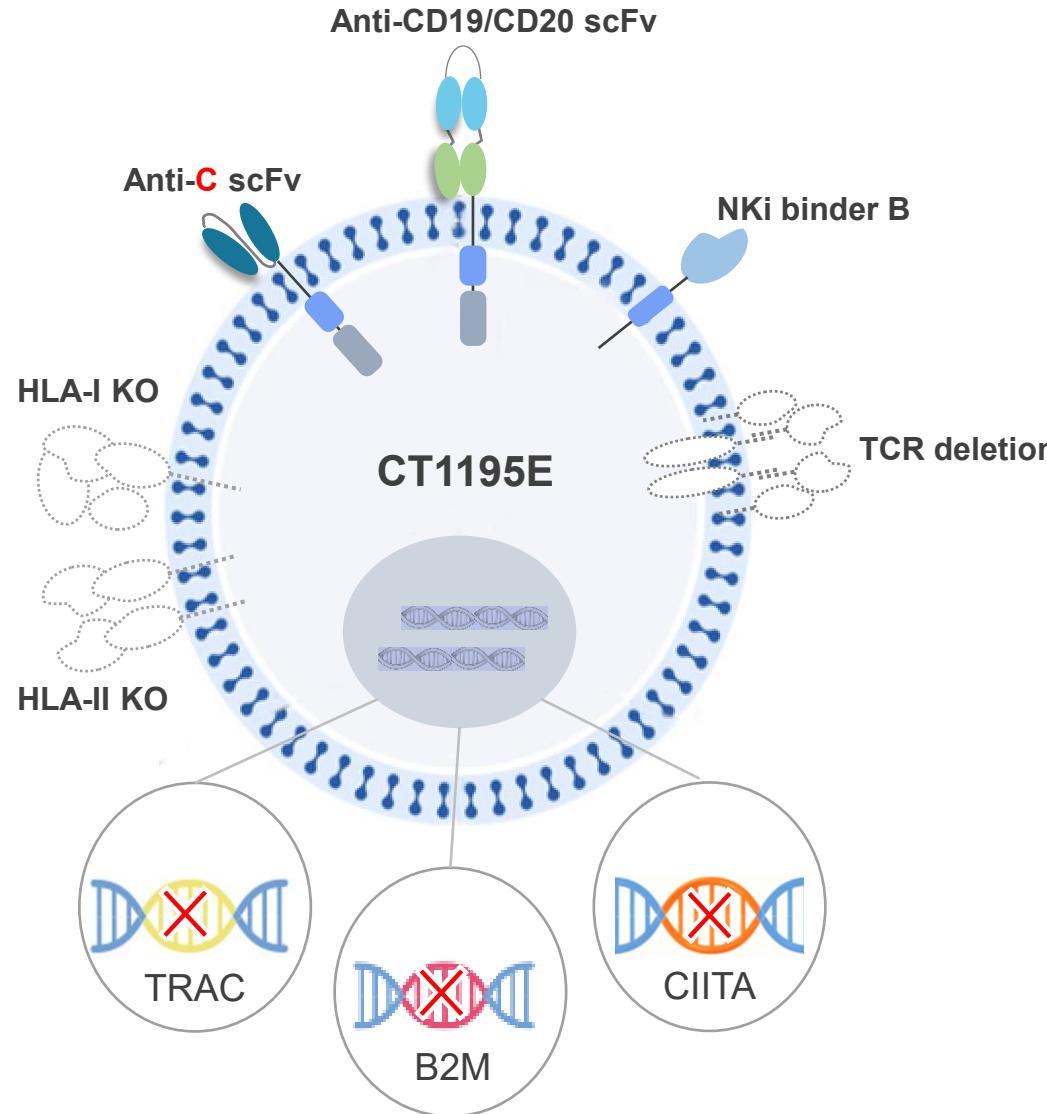


- NKG2A CAR-T在2个患者扩增非常好，但是有两个患者没有扩增，有一个患者在增加剂量后得到扩增，单独的抗NKG2A的CAR可能不足以在所有患者都能有非常好的扩增
- 扩增强的患者疗效持久性至少可以和自体CAR-T相当。
- NKG2A的表达水平可能会影响其疗效
- 其它还有什么原因呢？
- 冻存复苏的细胞到体内可能会面临NK快速清除，那么加一个Blocker进行缓冲，可能是进一步提升其抗排异的手段
- 第二种策略是增加NK细胞的识别率，找一个比NKG2A表达更广泛的抗原，更好地清除NK

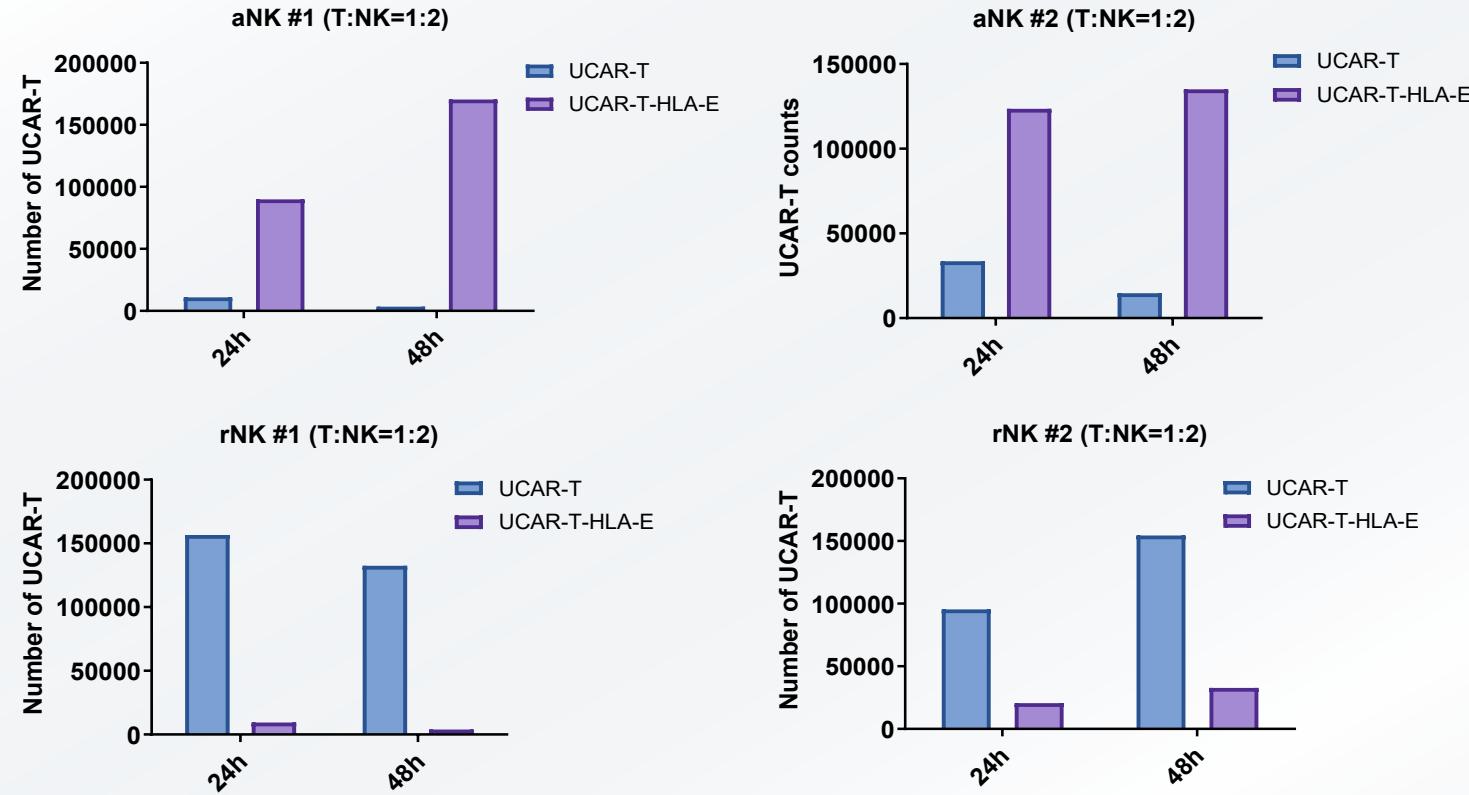
# 科济的异体CAR的新策略



# 科济的异体CAR的新策略

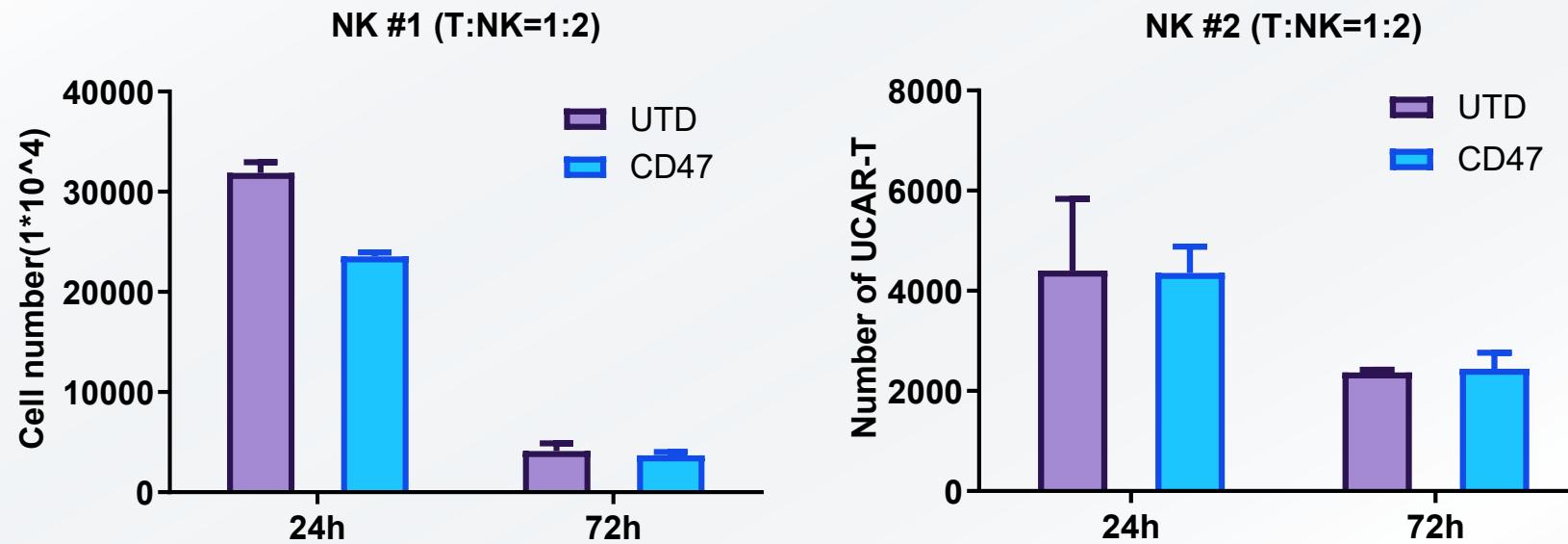


# 目标1: 找一个相对强的NK活化细胞的Blocker



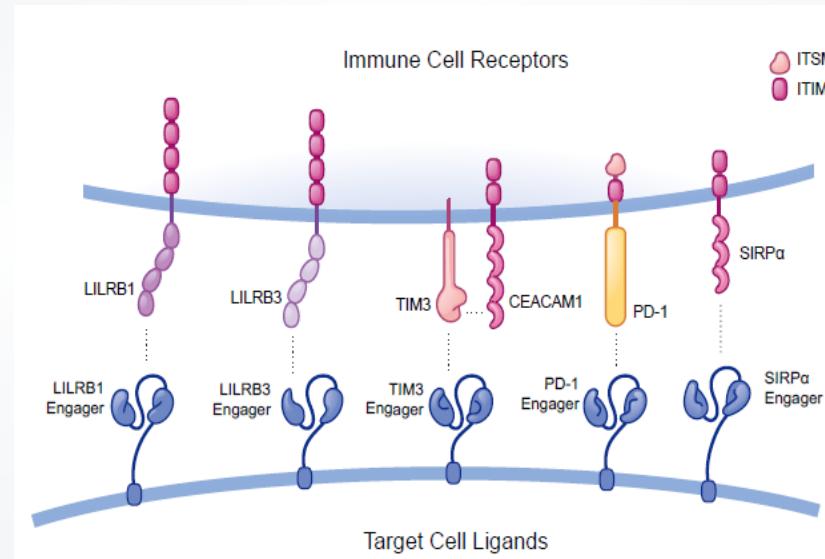
过表达HLA-E的UCAR T细胞对活化NK有一定的抵抗作用，但是对与静息的NK反而起到促进被清除的作用

# 过表达CD47的T细胞难以有效抵抗NK的排异

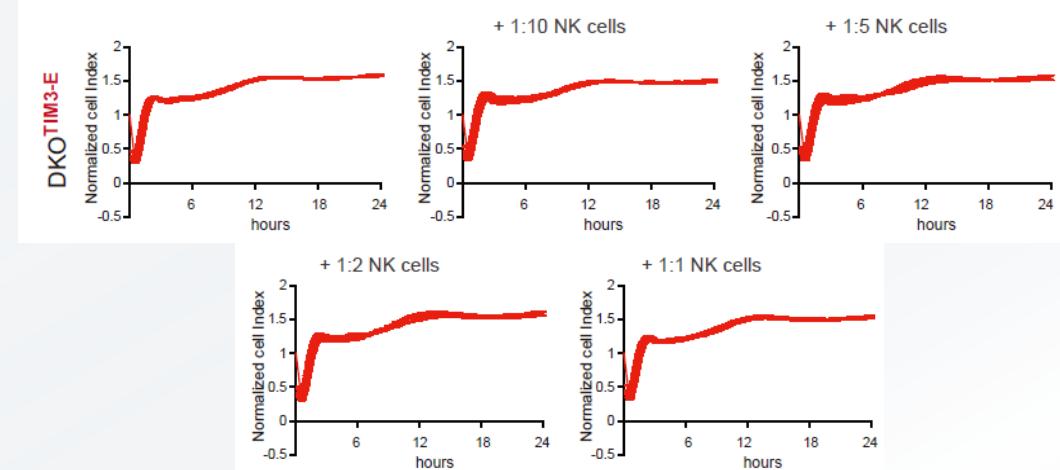


与NK细胞共培养24和72小时后，过表达CD47的T细胞对NK细胞的抵抗能力并未明显增强

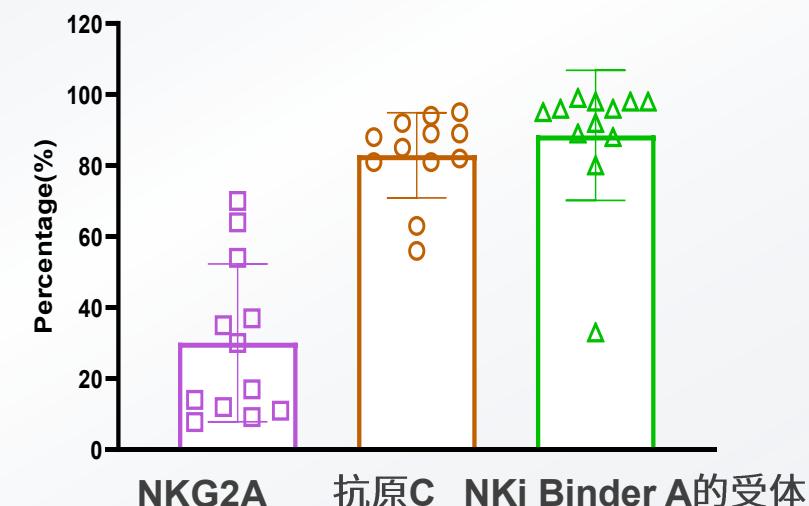
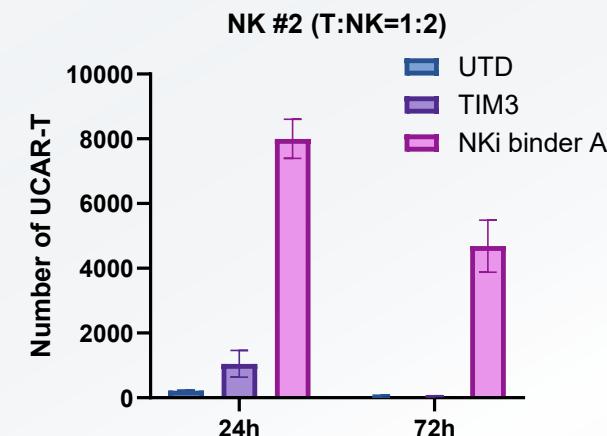
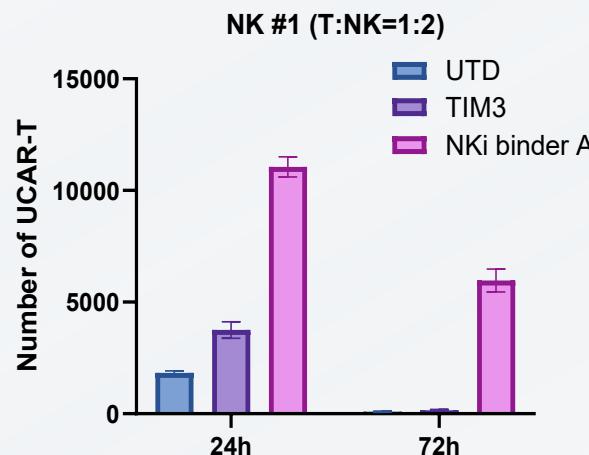
# NKI binder A对异体CAR-T有较强的保护被NK排异能力



Effector cells: Human NK cells



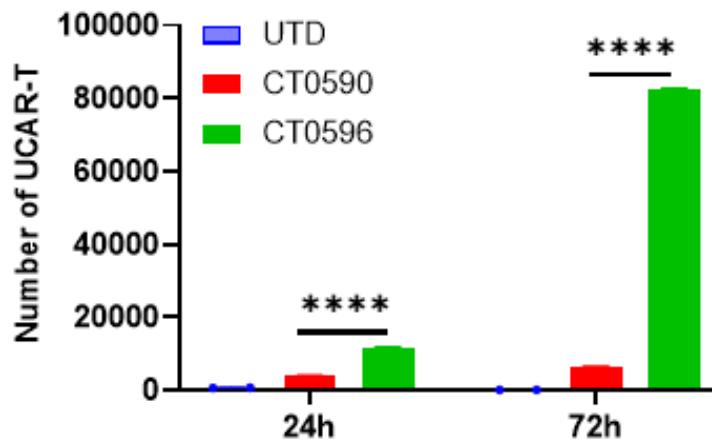
*Cell Stem Cell* . 2023;30(11):1538-1548.e4



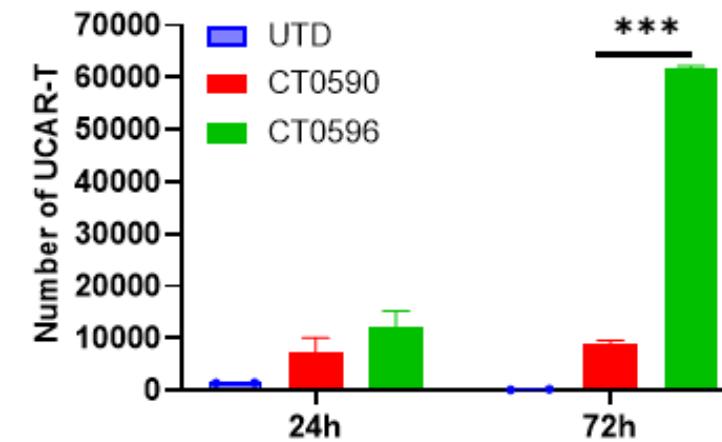
NKi Binder A的受体及抗原C在NK细胞表面高表达  
(12个不同患者的NK细胞)

# 利用NKi Binder A和NKG2A CAR组成的U-CART可以有效地在不同NKG2A表达水平下的NK细胞存在下持续扩增

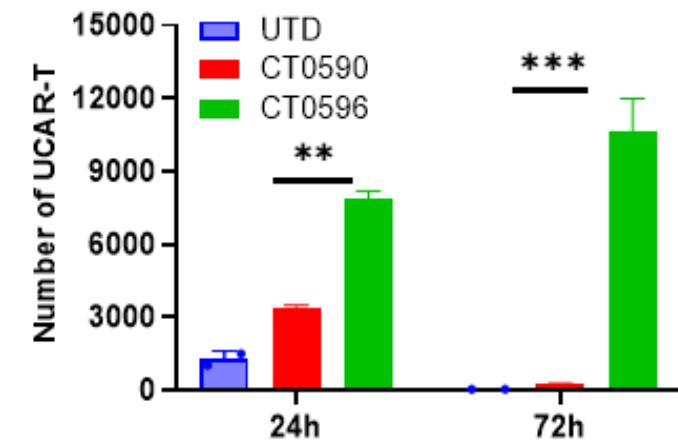
高NKG2A表达



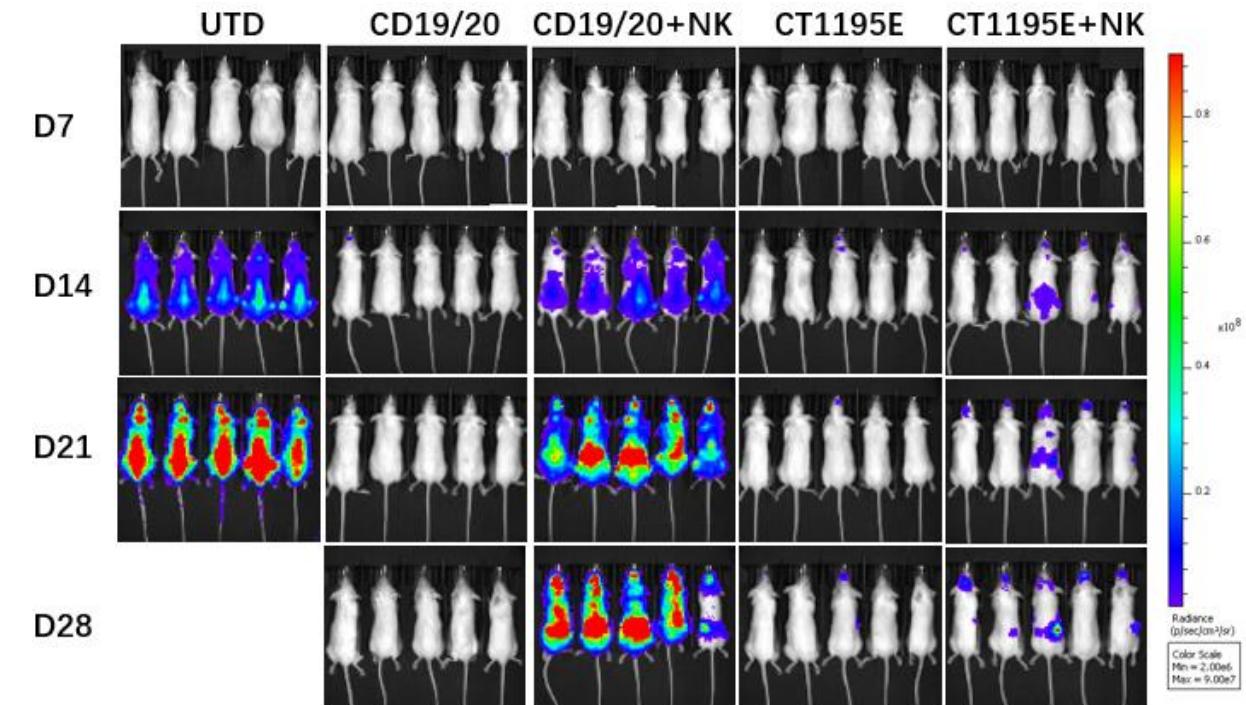
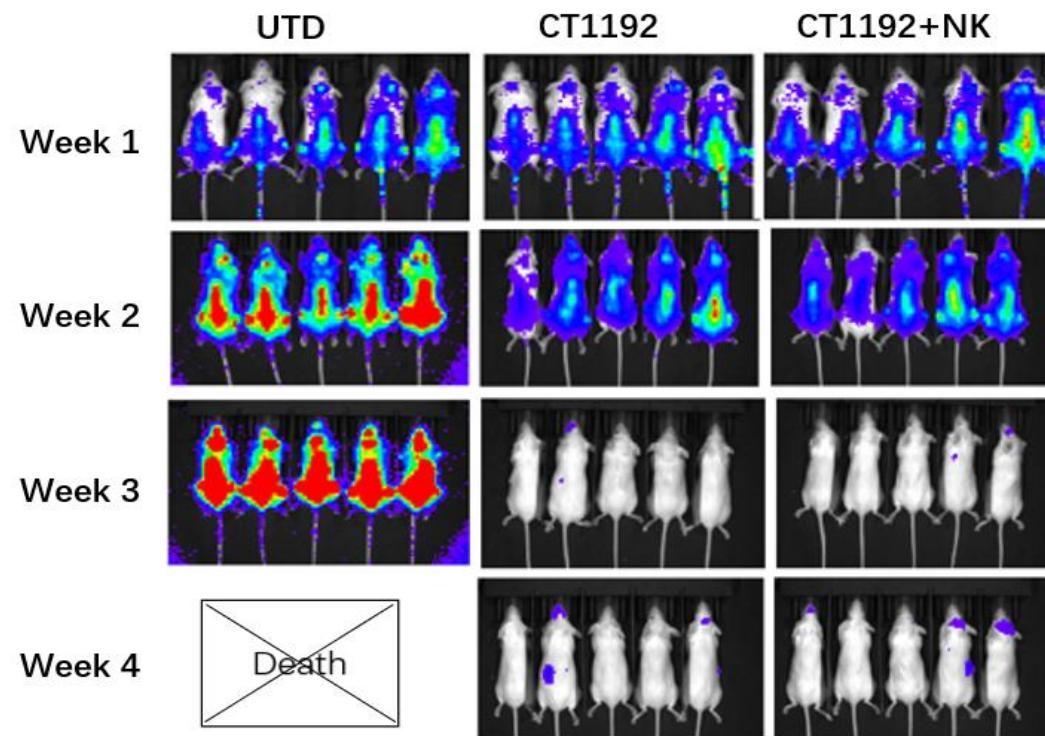
中NKG2A表达



低NKG2A表达

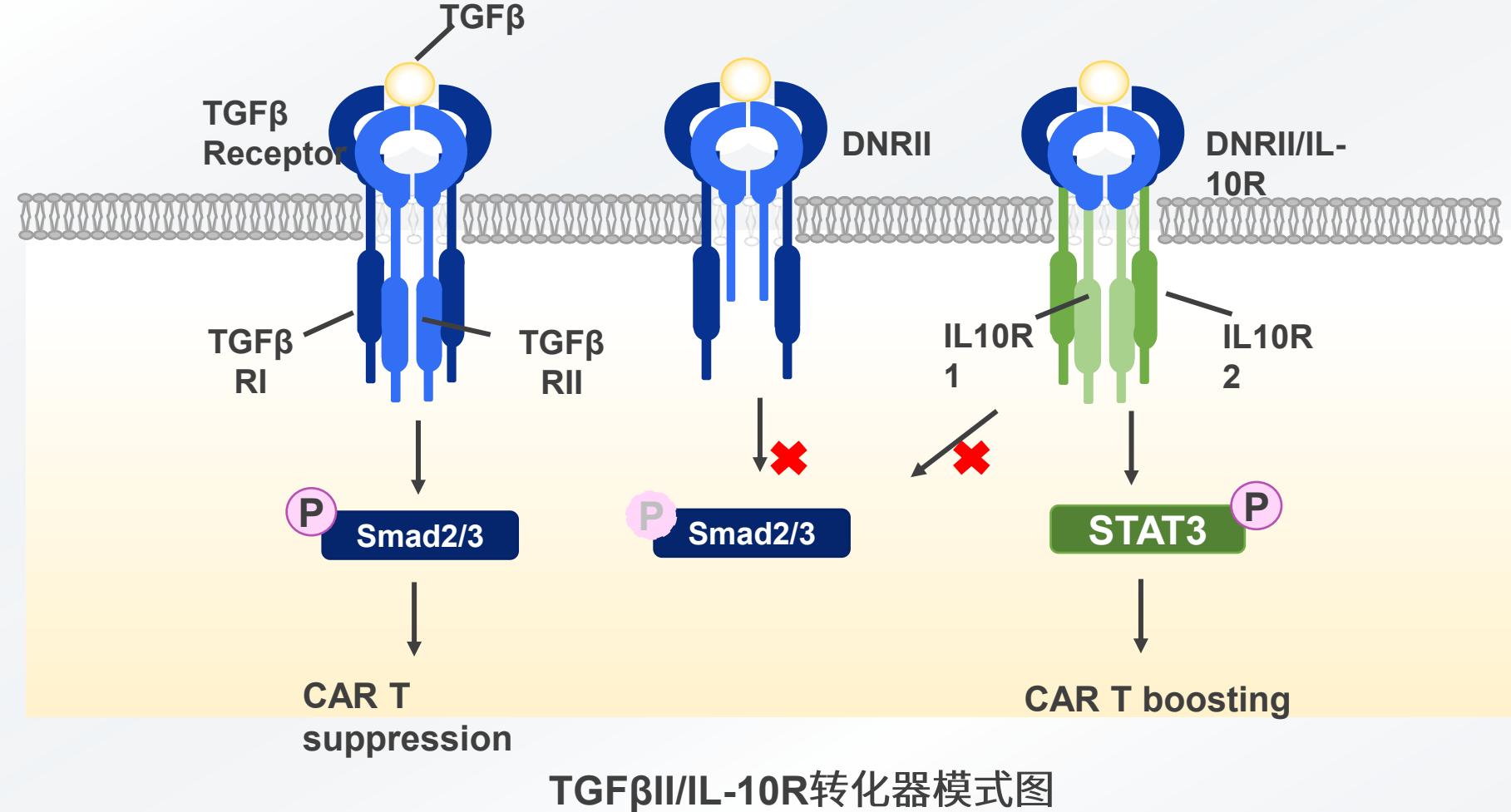


# CT1192和CT1195E都具有较强的抵抗NK作用并发挥抗肿瘤疗效

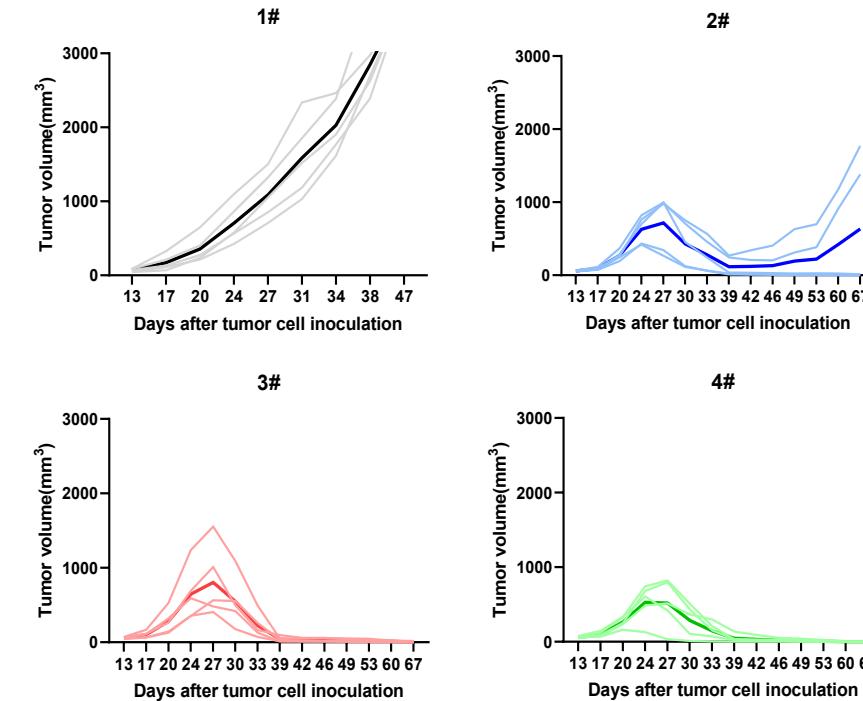
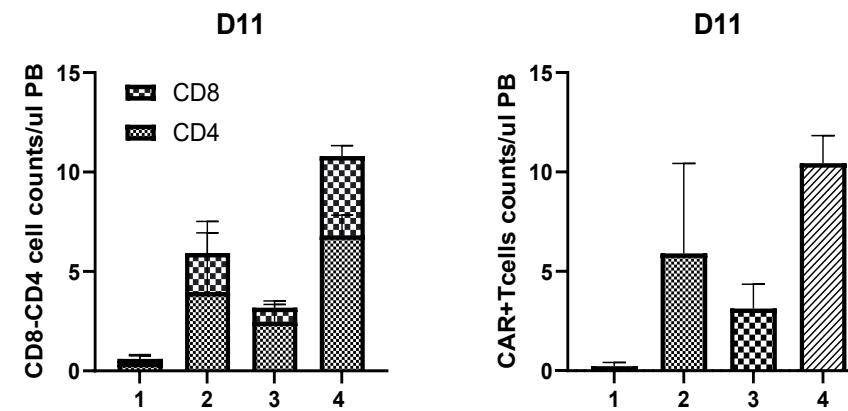
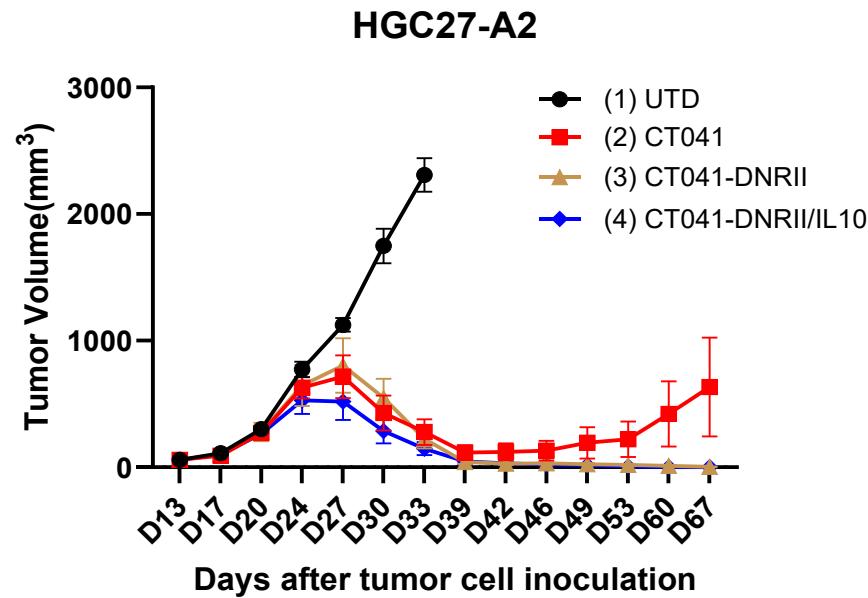


# 实体瘤的新技术和策略

Zhao Y, et al. IL-10-expressing CAR T cells resist dysfunction and mediate durable clearance of solid tumors and metastases. Nat Biotech, 2024



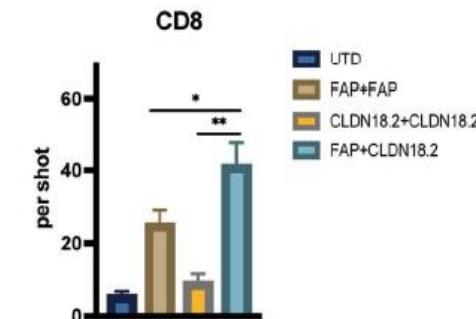
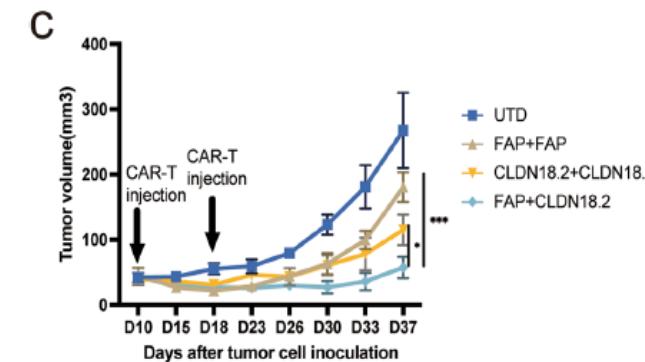
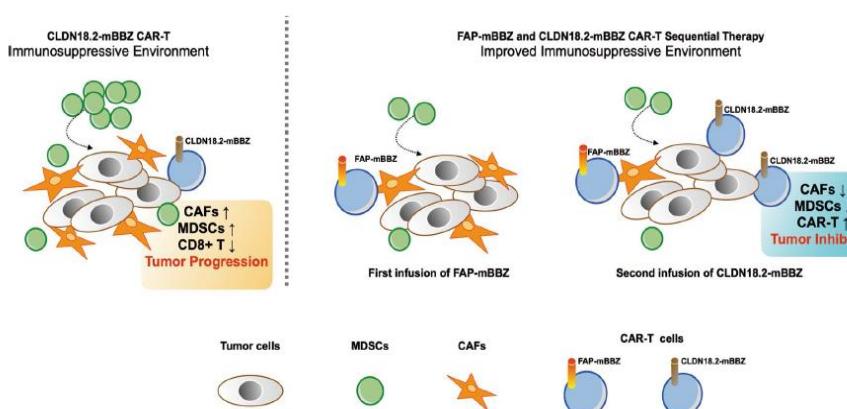
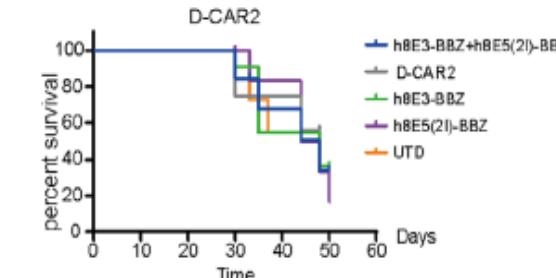
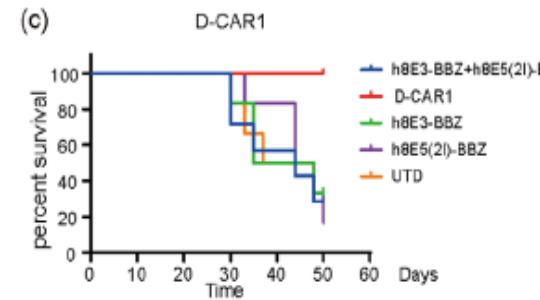
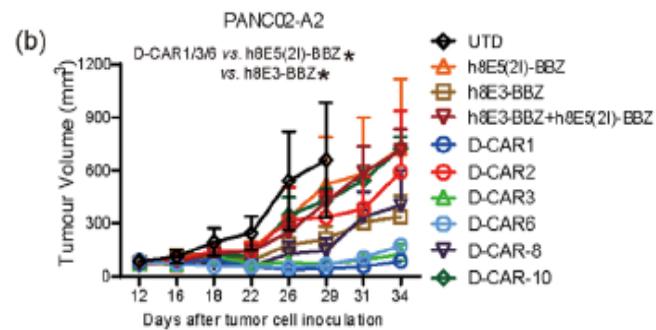
# 靶向CLDN18.2不同代次CAR-T在荷瘤小鼠中的体内疗效



1. UTD
2. CT041
3. CT041-DNRII
4. CT041-DNRII/IL10R

# 针对肿瘤成纤维细胞靶点以增加CAR-T的实体瘤疗效

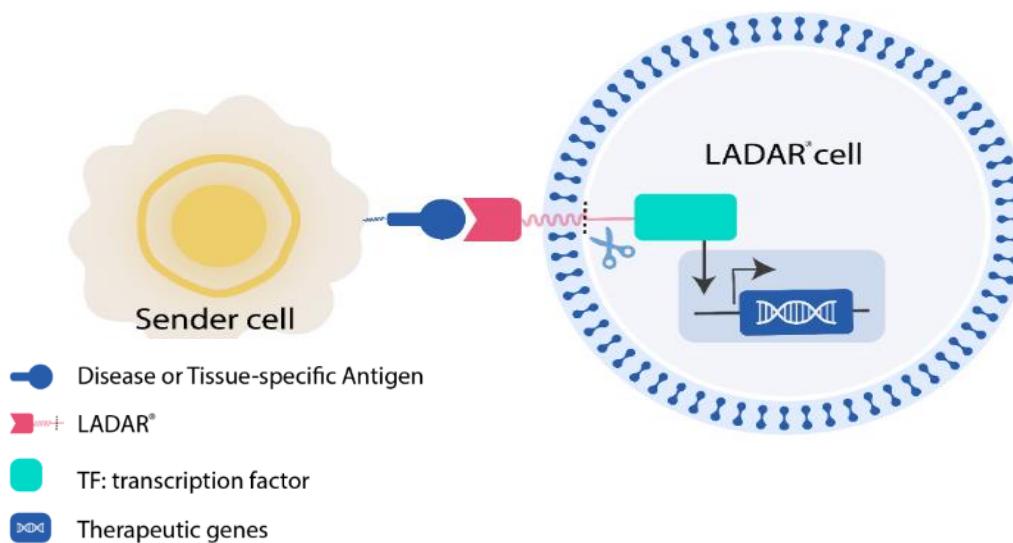
解决肿瘤微环境中的成纤维细胞，可能是发挥CAR-T和其它药物疗效的重要策略：FAP (Fibroblast activating protein alpha)



Liu Y, et al. *J Transl Med.* 2023 Apr 12;21(1):255.

Sun R, et al. *Br J Pharmacol.* 2024 Nov;181(22):4628-4646.

# LADAR®: 用于精准靶向的技术平台



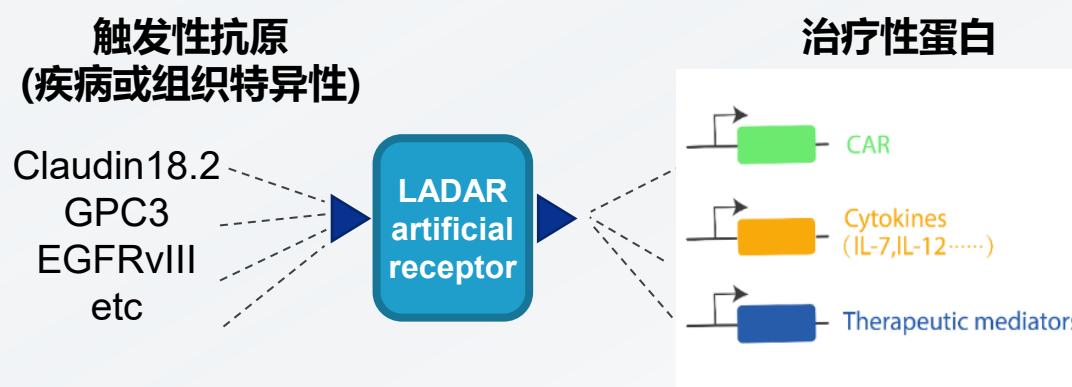
## LADAR®技术 Local Action Driven by Artificial Receptor

LADAR®, 像 SynNotch\*, 在有触发性抗原的情况下，可以诱导治疗性蛋白的表达，从而导致治疗性蛋白在局部发挥作用，从而

- 显著减少副作用的风险，如目标外的肿瘤毒性
- 有潜力使更多的靶点可用于细胞治疗

### 超越SynNotch\*的优势:

- LADAR®比synNotch小很多 (节省了超过200个氨基酸的额外空间)，因此可以容纳更大尺寸的治疗性蛋白，如下一代CAR
- 对低水平的触发性抗原表达的敏感性明显提高

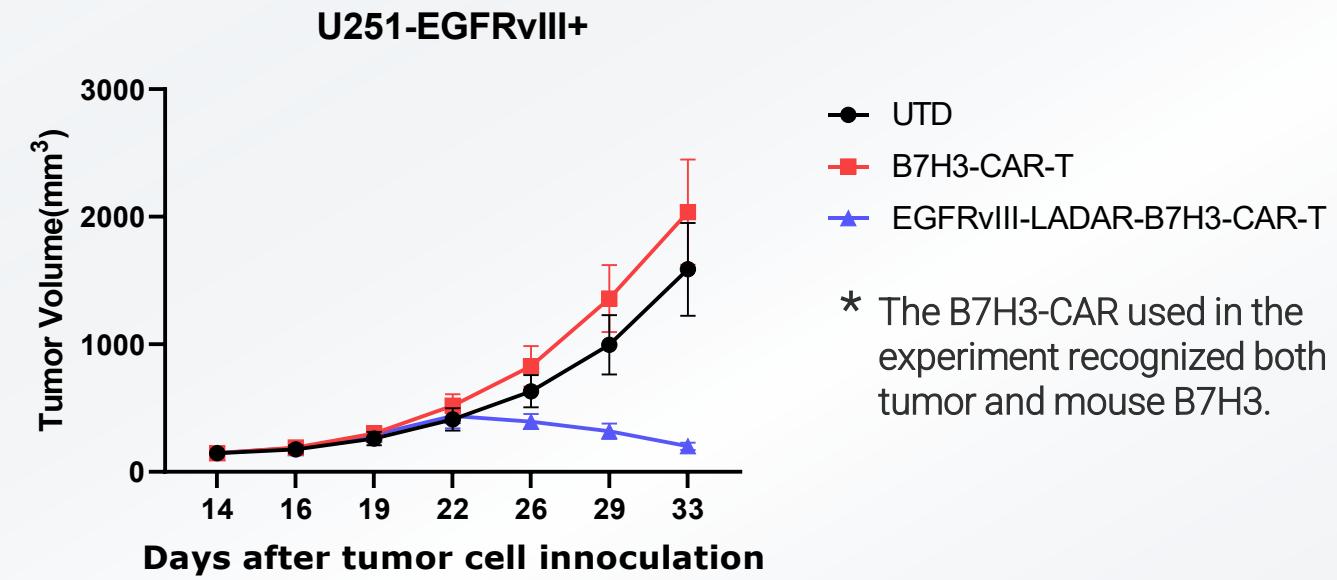
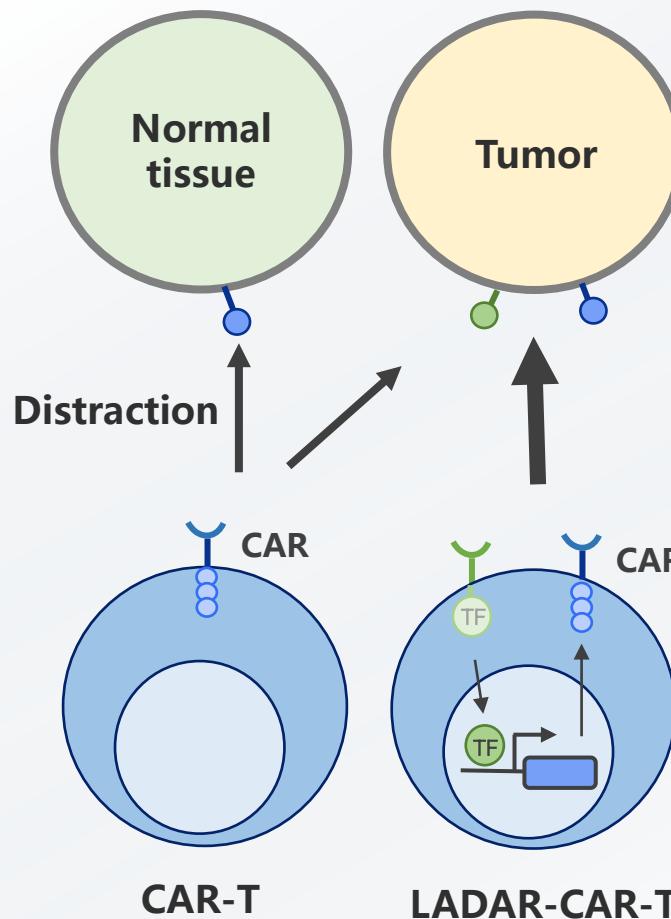


# LADAR技术平台，以解决CAR及治疗蛋白定位表达的问题



## Applications of the LADAR system in CAR-T therapies

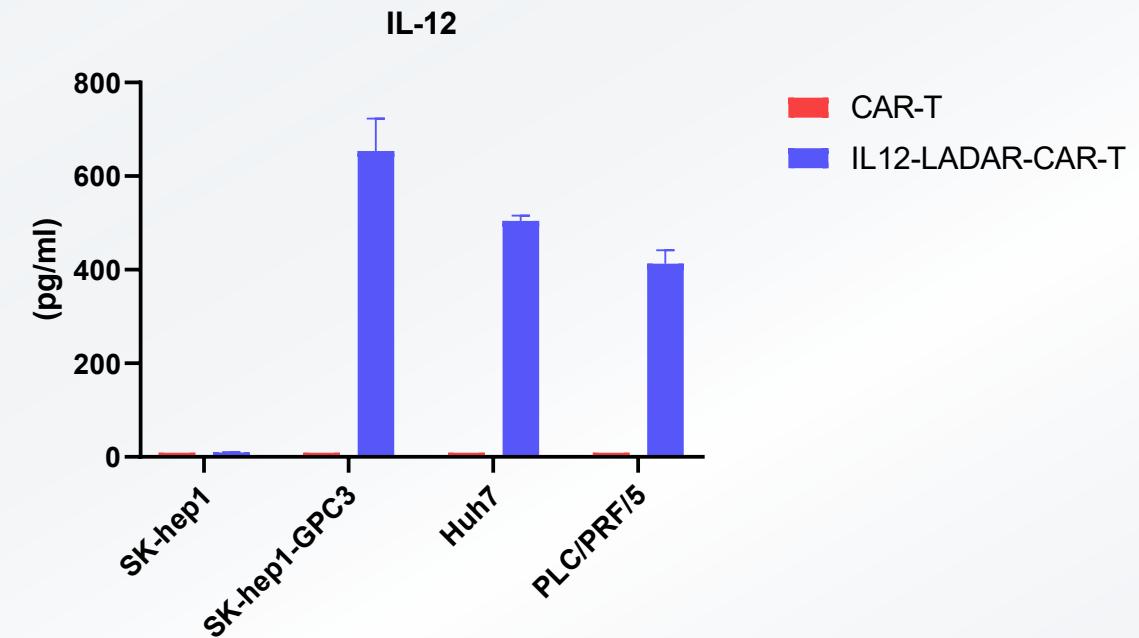
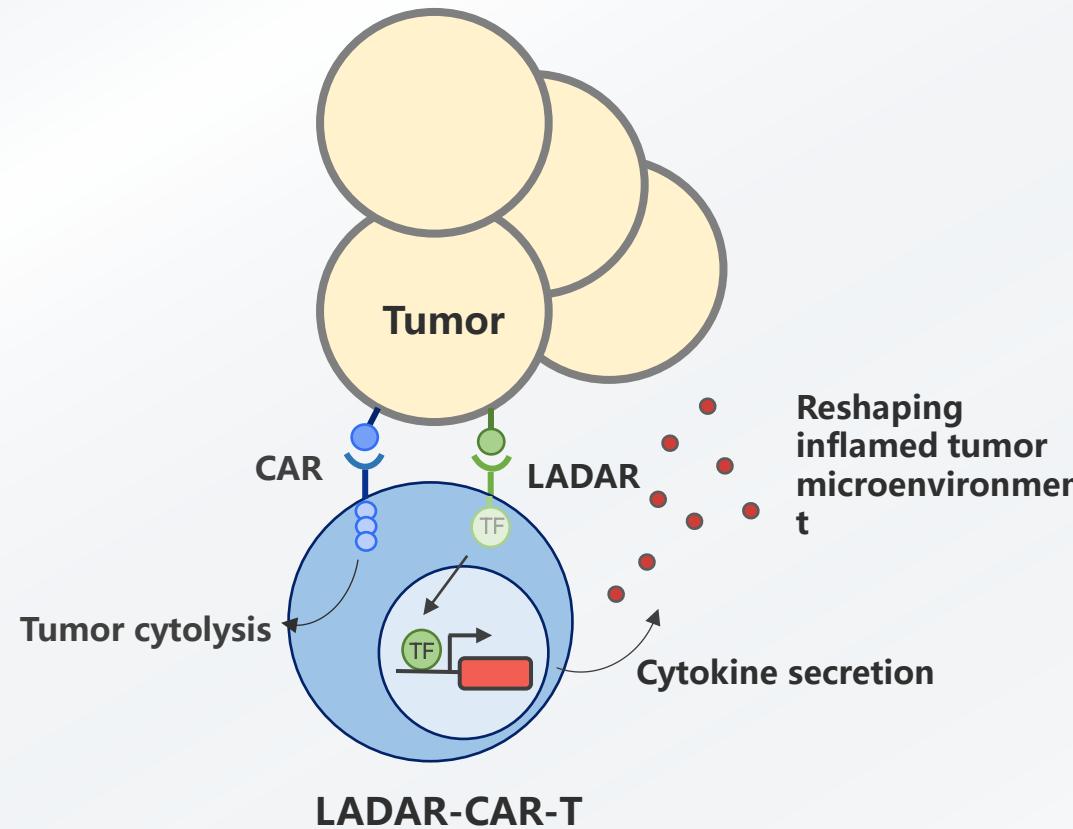
Dual receptor AND-gate LADAR-CAR-T cells with precise tumor killing (*in vivo* effects)



- UTD
- B7H3-CAR-T
- ▲ EGFRvIII-LADAR-B7H3-CAR-T

\* The B7H3-CAR used in the experiment recognized both tumor and mouse B7H3.

# LADAR技术还可以精准定点表达细胞因子等治疗性蛋白



# 不同靶点的通用型CAR-T候选产品的开发



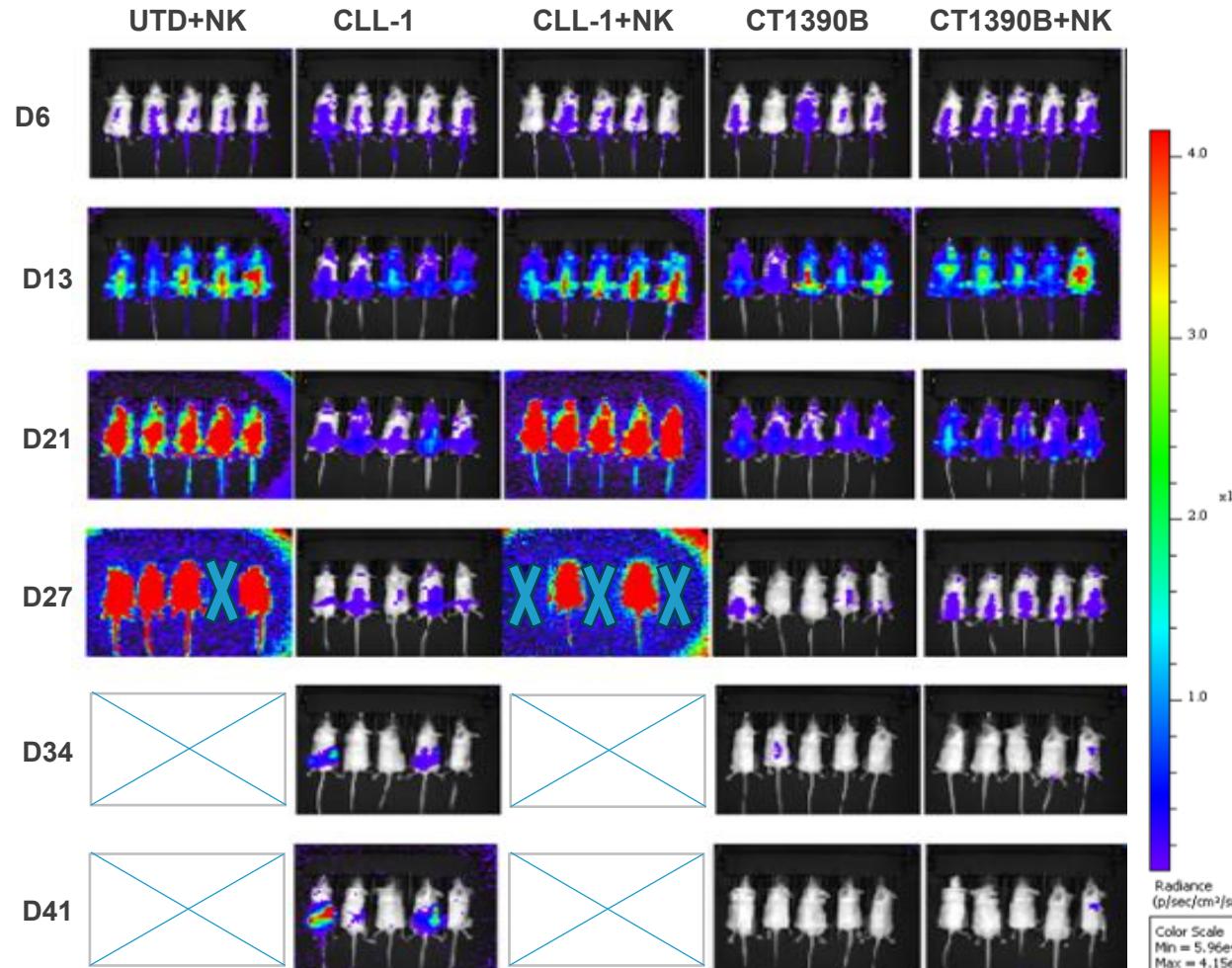
**实体瘤CAR-T:** CLDN18.2, GPC3, DLL3, B7H3, FAP, NKG2DL...

**血液肿瘤CAR-T:** NKG2DL, CLL1, CD19/BCMA, BCMA/GPRC5D, CD19/CD20...

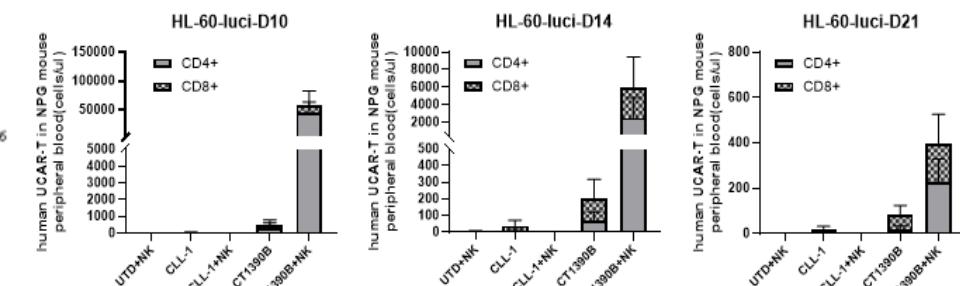
**自免CAR-T:** CD19/CD20, CD19/BCMA, BCMA

# CLL1异体CAR-T CT1390B有效清除急性髓性白血病细胞

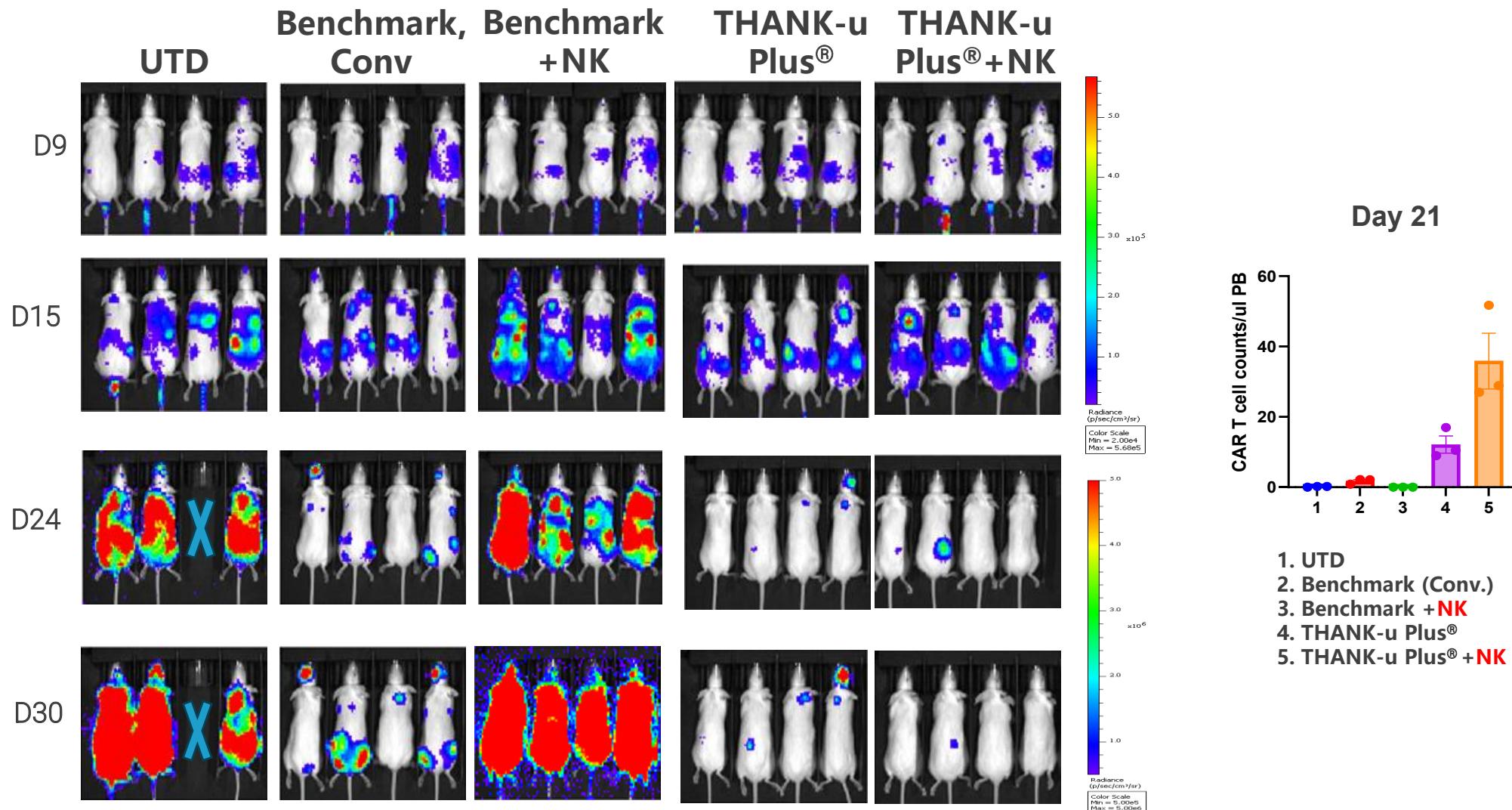
无论是否存在NK细胞， CT1390B均具有显著抗肿瘤疗效



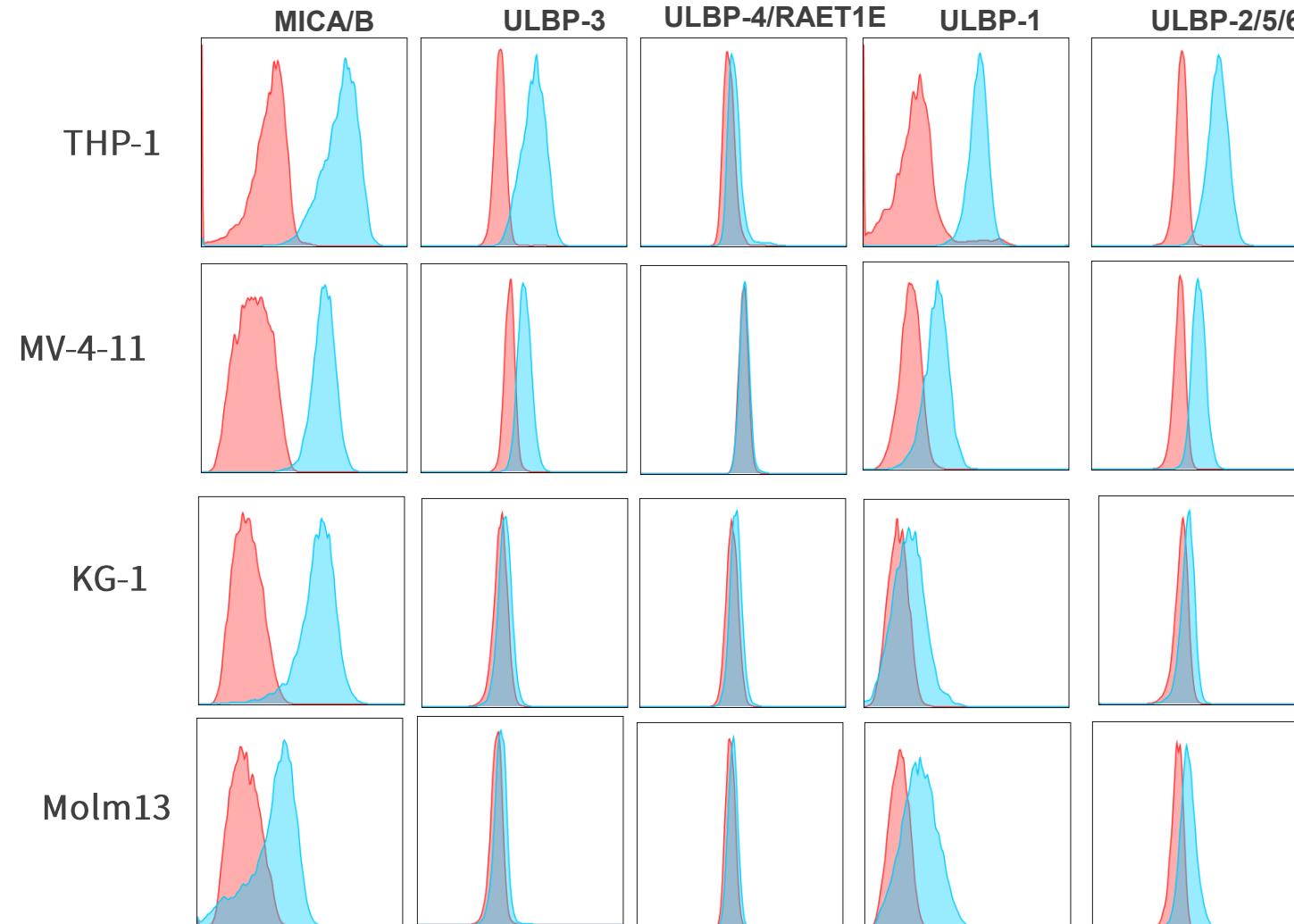
NK细胞存在下， CT1390B具有比常规  
CLL1- UCAR T更好的存活能力



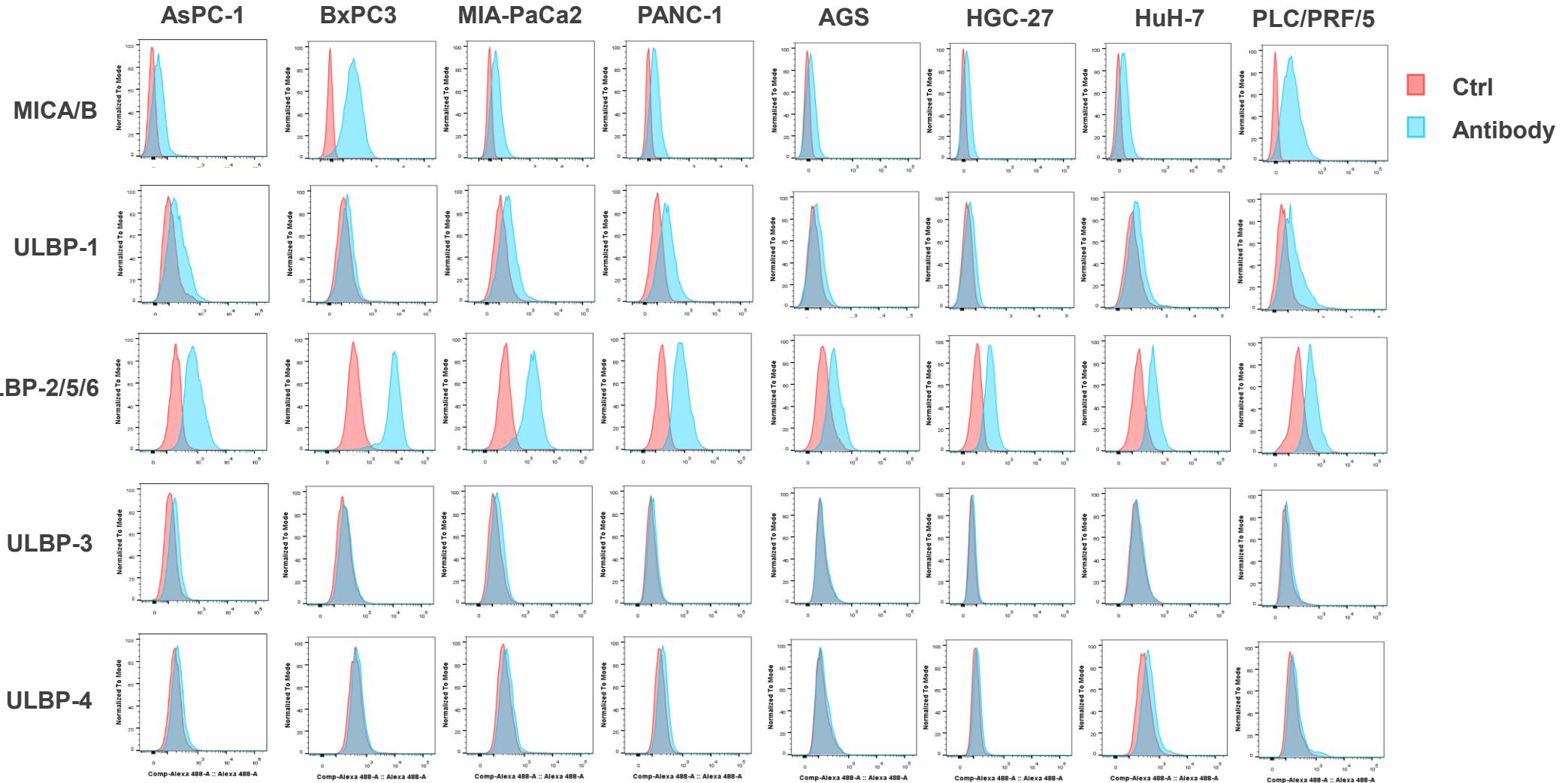
# NKG2D-UCAR T有效清除急性髓性白血病细胞



# AML细胞系都存在 NKG2DL表达情况

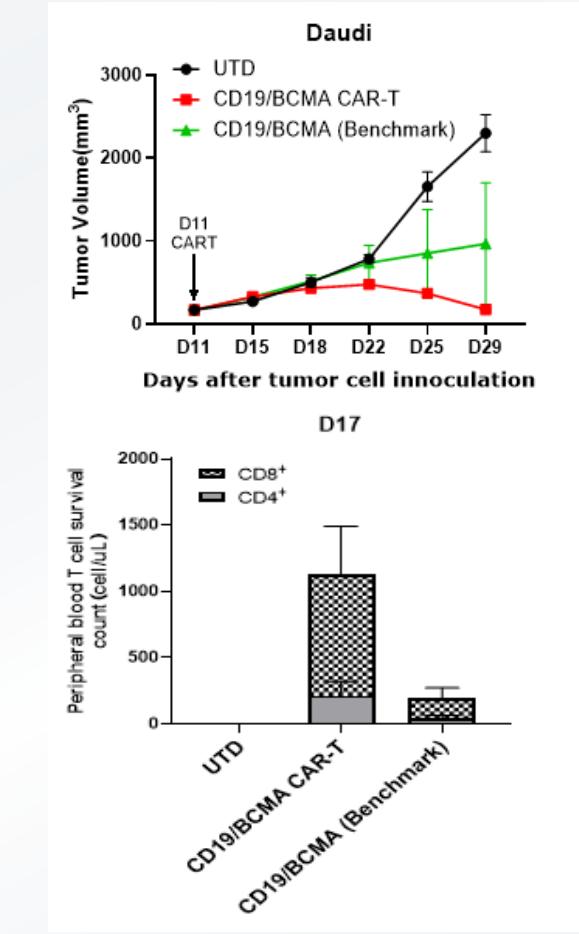
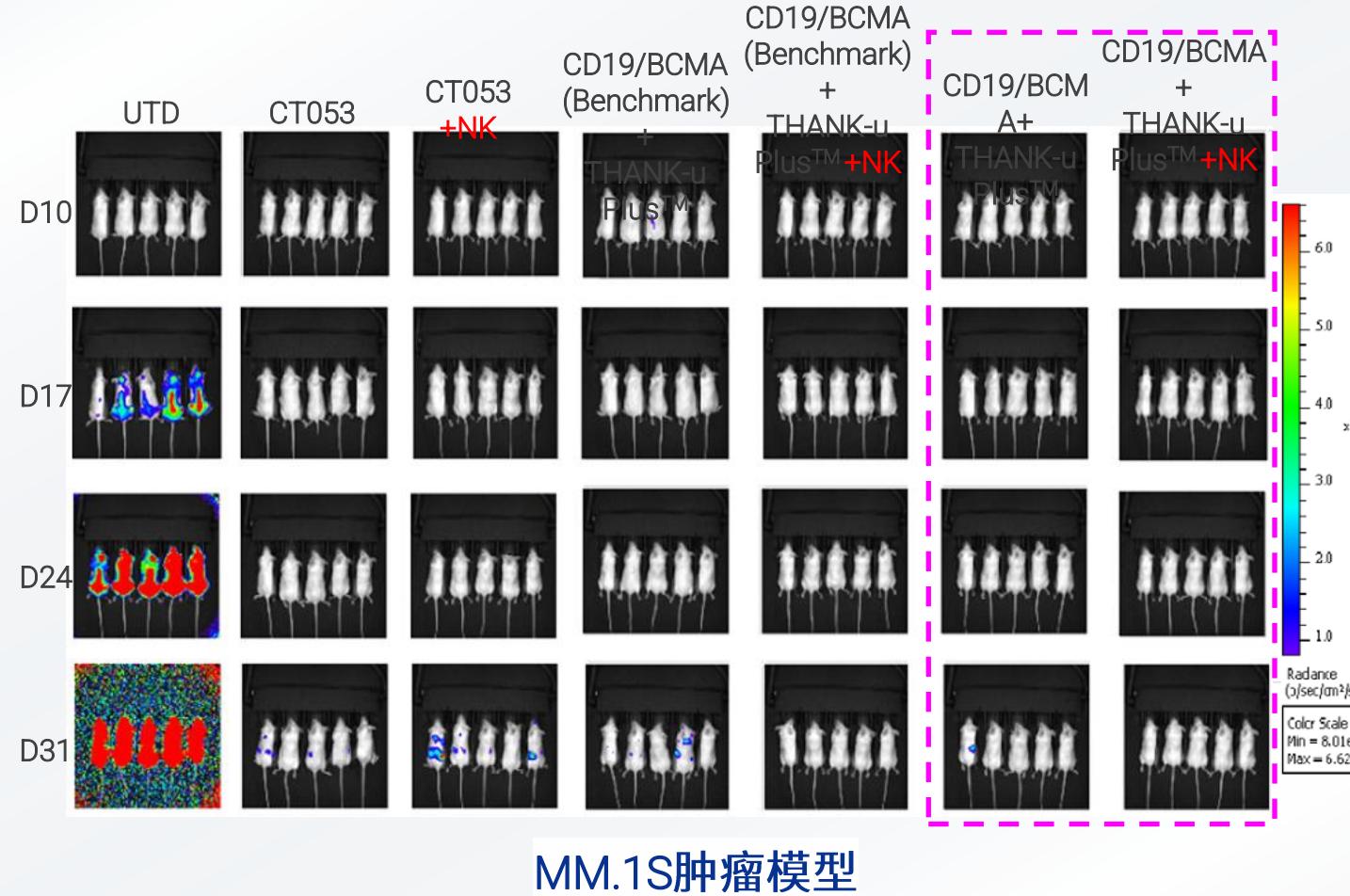


# 所有检测的肿瘤细胞系都存在NKG2DL的表达



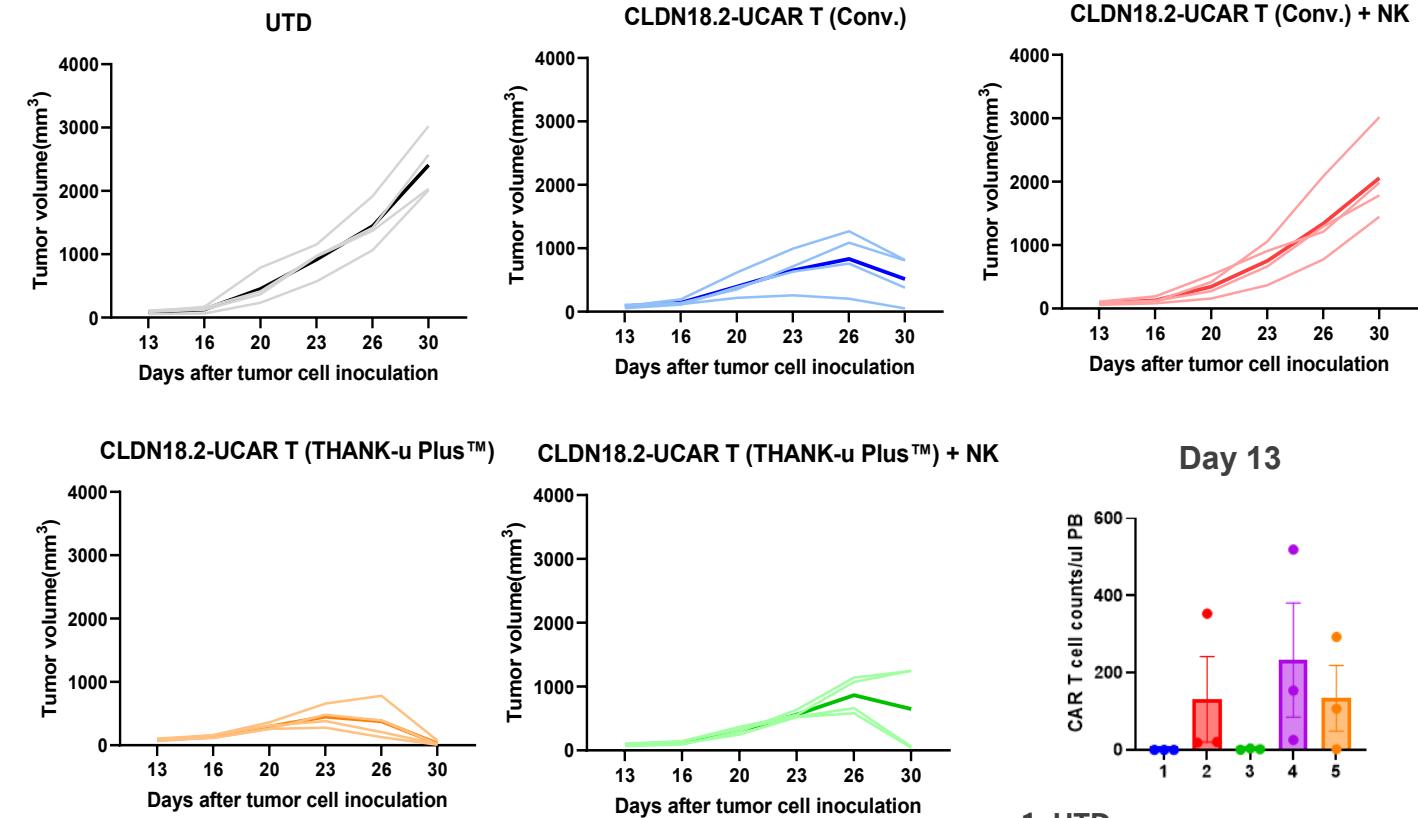
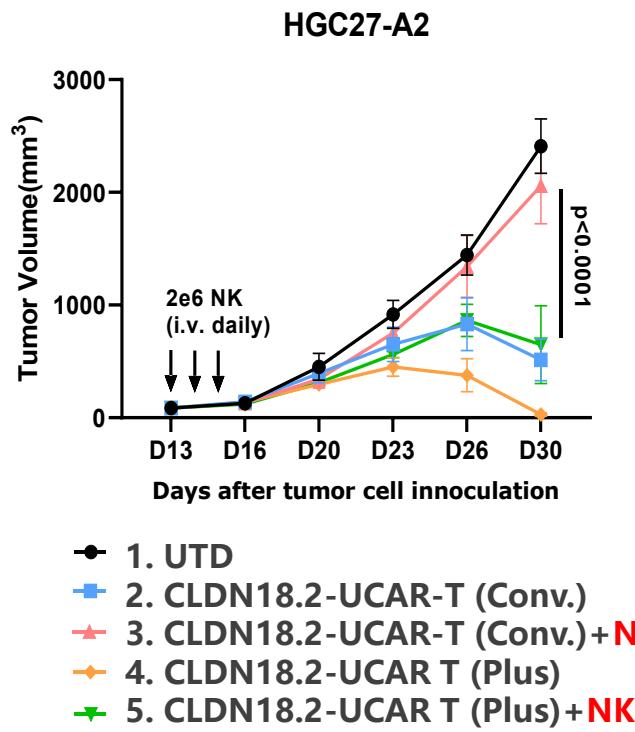
# 潜在同类最佳的BCMA/CD19 CAR-T

Feng J, et al. Co-infusion of CD19-targeting and BCMA-targeting CAR-T cells for treatment-refractory systemic lupus erythematosus: a phase 1 trial, Nat Med, 2025. 12/15(80%)的患者在3个月内达到Doris缓解



对于自免来说，CD19和BCMA两个靶点的清除能力可能都重要，如何做一个能兼顾双靶点的CAR可能很重要

# 异体CLDN18.2 CAR-T的临床前疗效评估



1. UTD
2. CLDN18.2-UCAR-T (Conv.)
3. CLDN18.2-UCAR-T (Conv.)+NK
4. CLDN18.2-UCAR T (Plus)
5. CLDN18.2-UCAR T (Plus)+NK

- 专有的通用型CAR-T策略，有望更好地解决CAR-T应用普及性
- 实体瘤CAR-T的下一代策略可能进一步增强疗效 (Armored CAR-T, FAP, 联合或序贯其它药物)
- BCMA-CD19双靶 CAR-T可能进一步增加在自免的DORIS缓解率
- CLL-1, CD38等通用型CAR-T有用于AML的潜力
- NKG2D通用型CAR-T有在肿瘤广泛应用的潜力，我们的CAR是潜在同类最优的CAR
- LADAR技术有可能解决CAR和其它治疗蛋白的精准表达，拓展细胞治疗的应用场景



# 多维度、体系化赋能CAR-T CMC 开发与产业化

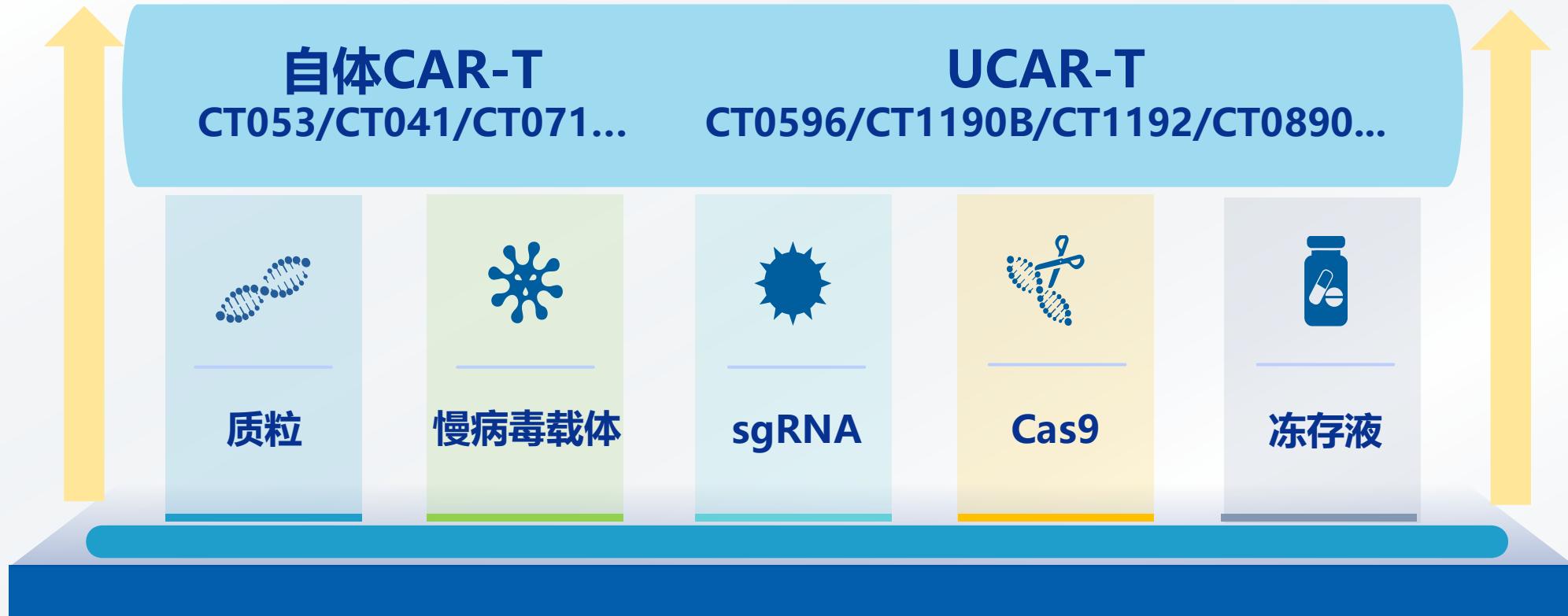
2025年11月19日



## CAR-T CMC全平台(技术开发和分析检测)



## 从原材料到产品



# 全平台工艺开发——质粒,载体,sgRNA&Cas9工艺平台



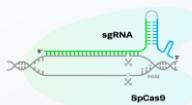
## 质粒平台

- 无动物源的一次性发酵工艺
- 可满足数百批慢病毒生产



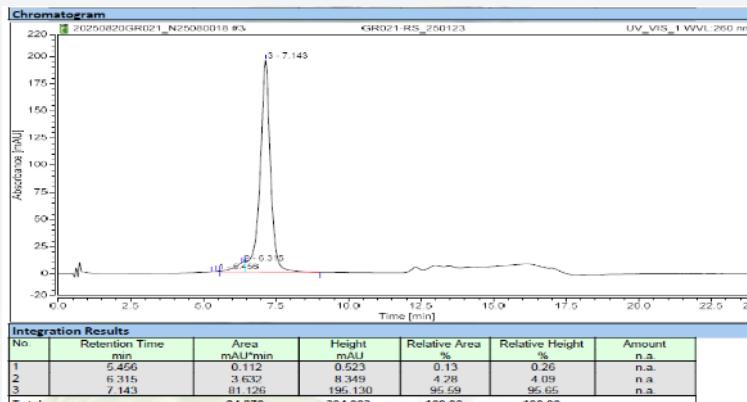
## 慢病毒平台

- 批产量可达 $10^{12}$  TU
- 可满足数百批CAR T细胞生产

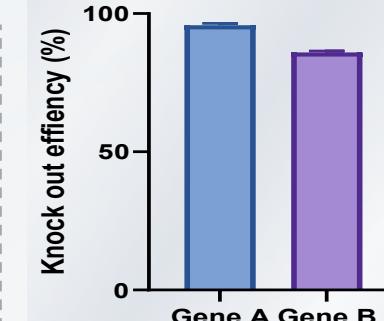


## sgRNA

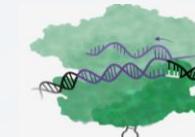
- 双端化学修饰
- 纯度可达95%以上



纯度96.65%

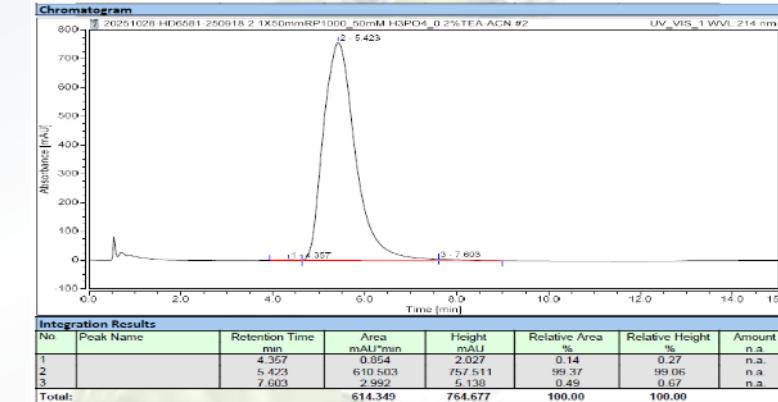


高敲除效率



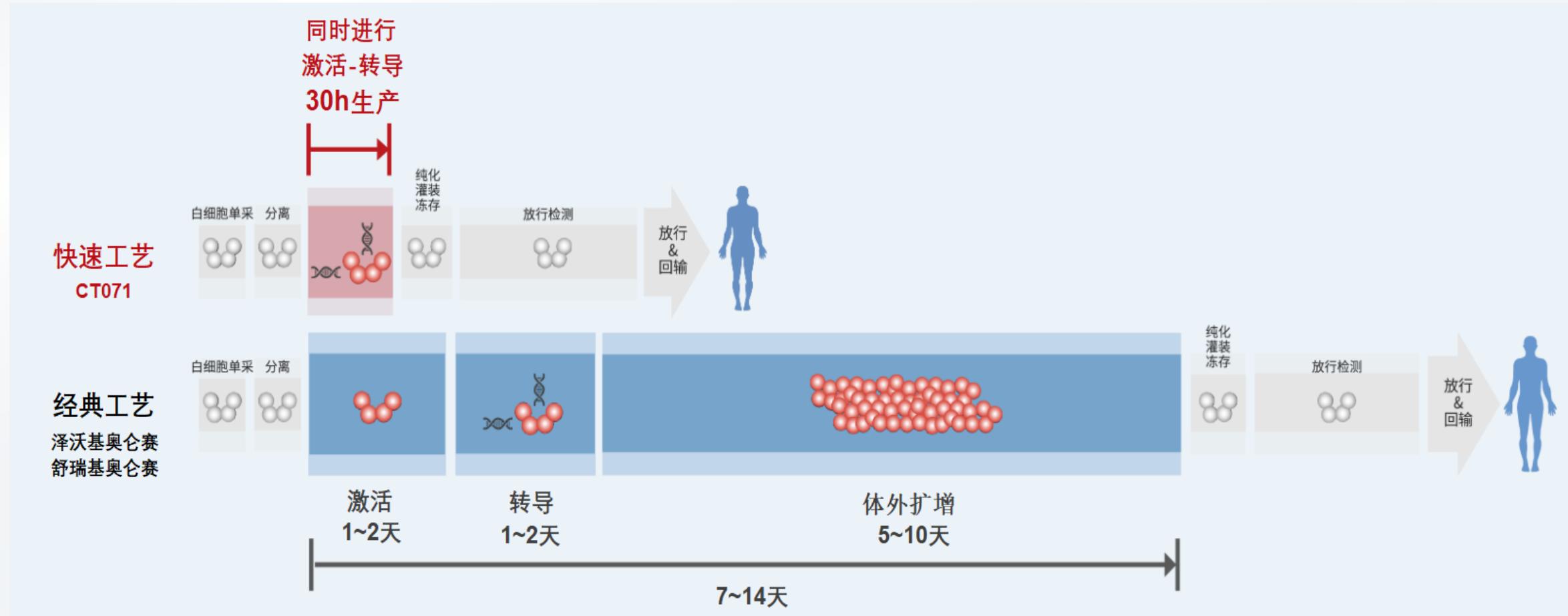
## Cas9

- 高活性spCas9
- 纯度可达95%以上

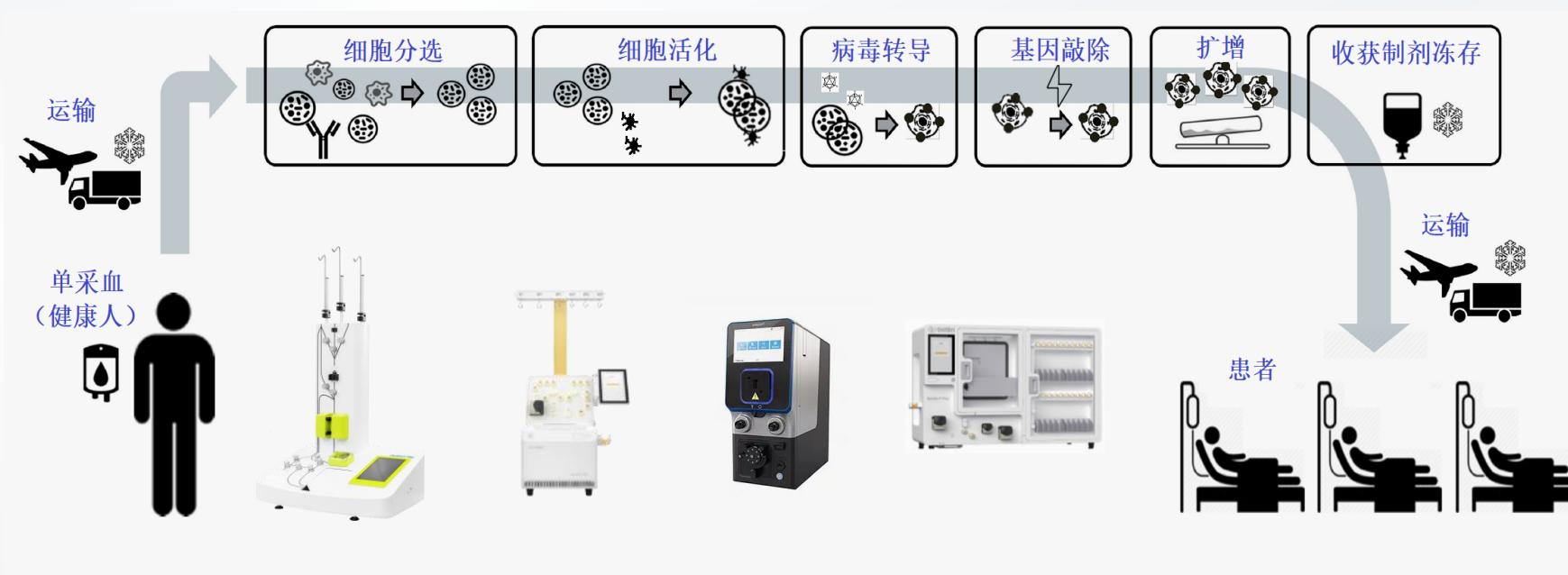


纯度99.06%

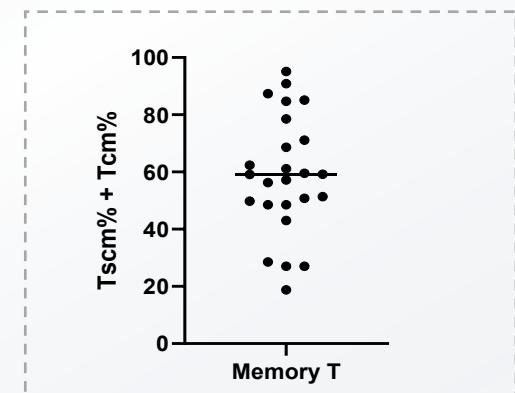
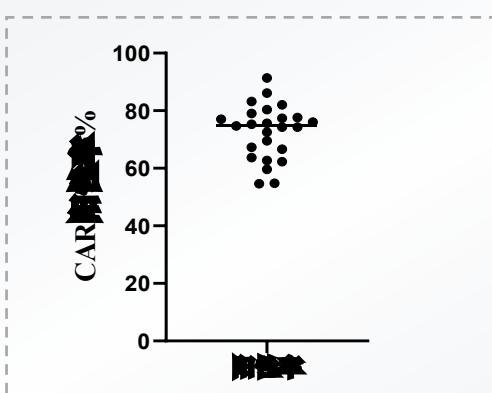
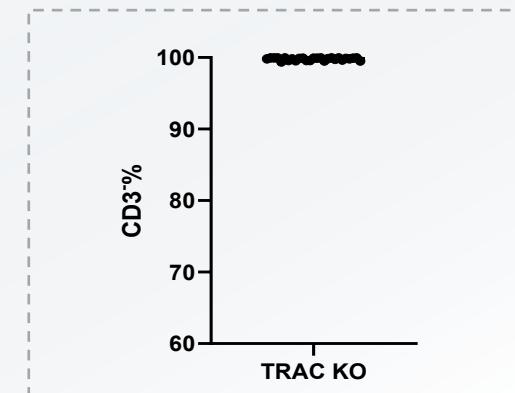
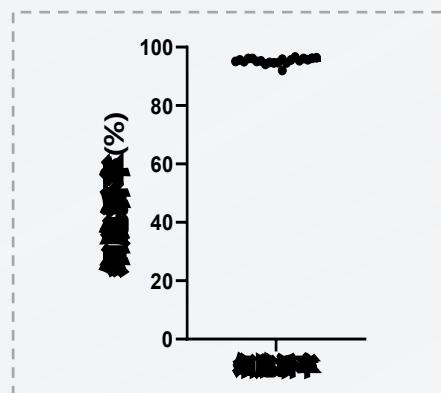
# 全平台工艺开发——自体CAR-T工艺平台



# 全平台工艺开发——UCAR-T工艺平台



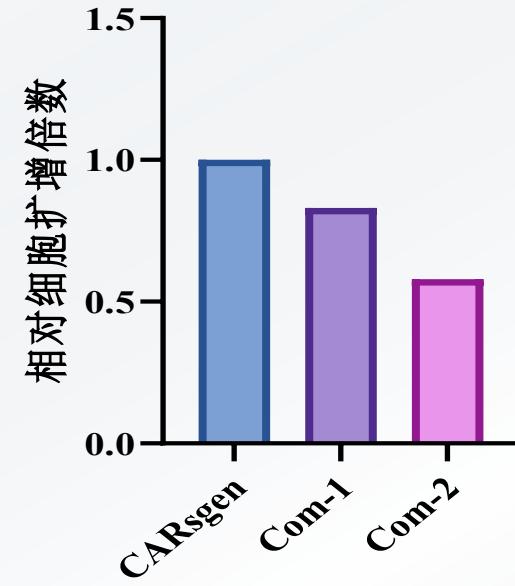
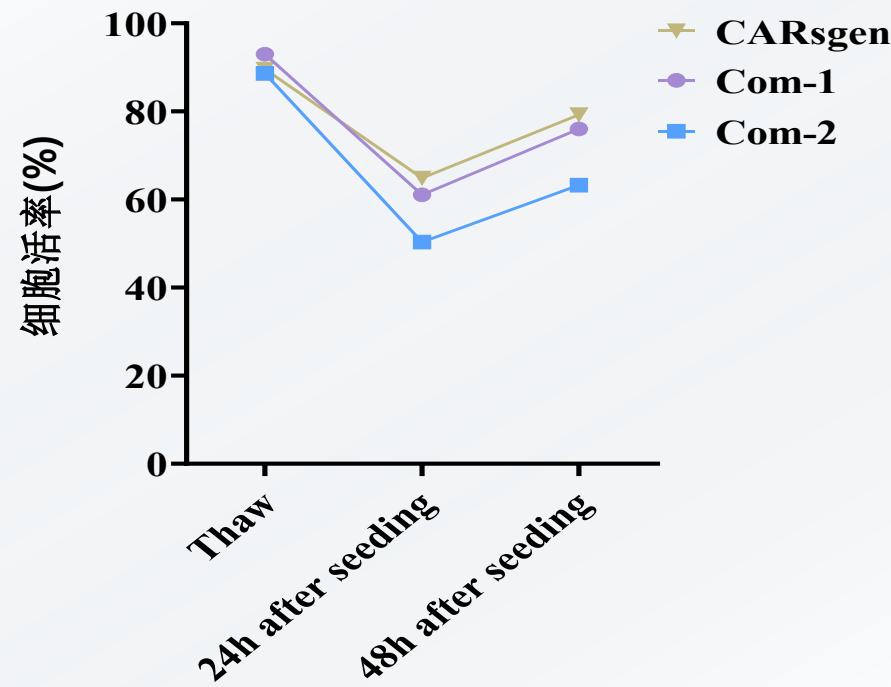
- \* 全封闭生产工艺
- \* 关键工序自动化
- \* 单批次产量可达100份



# 全平台工艺开发——自研细胞冻存液



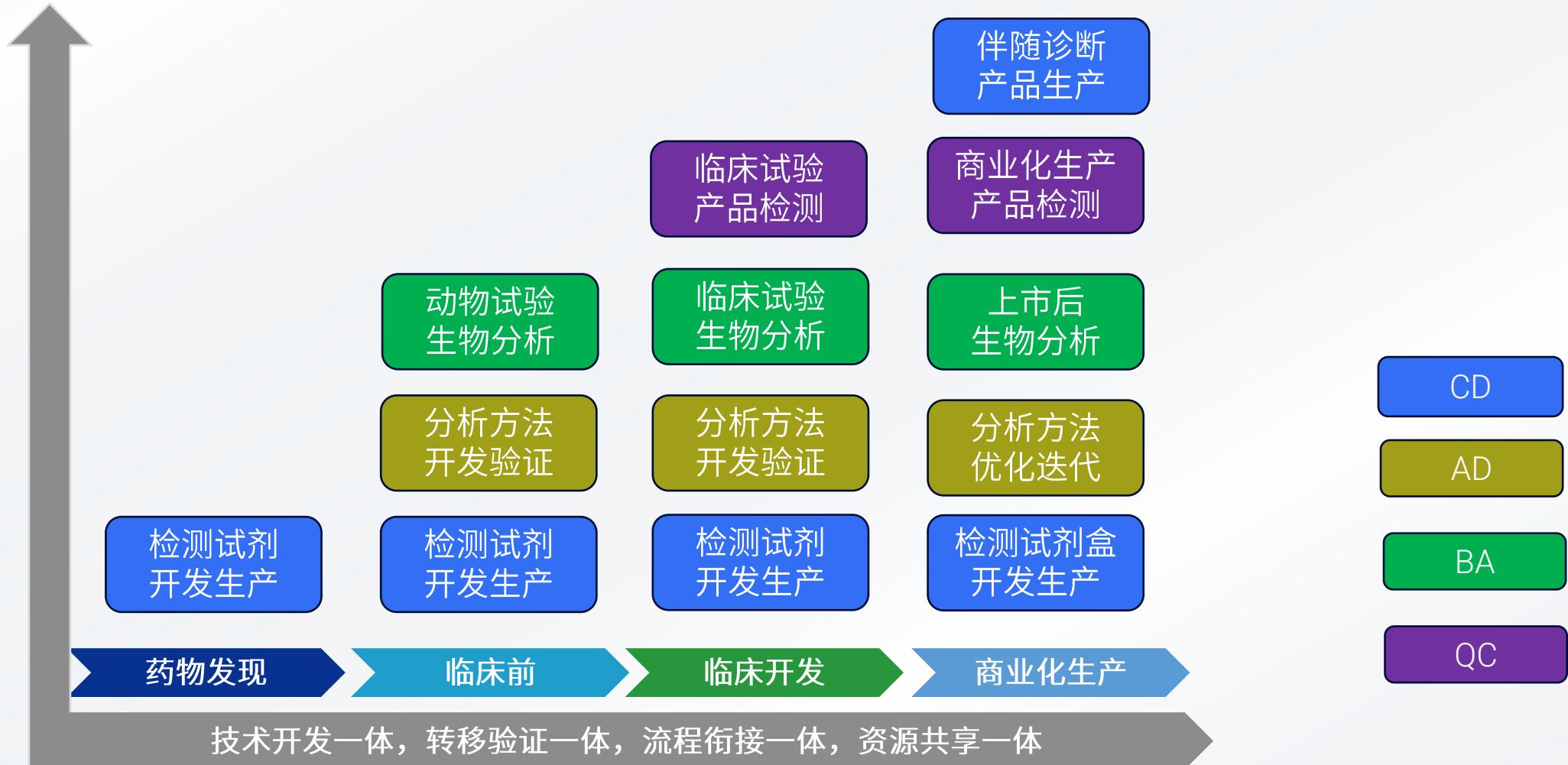
自研冻存液为高质量CAR-T细胞产品提供长期保障



# 全平台分析及质控——分析检测一体化平台



提供全面、精准、高效的分析方法和检测数据，为公司细胞治疗产品的研发、临床与商业化进程保驾护航。



# Claudin18.2检测试剂盒产品开发——填补伴随诊断空白 (3类医疗器械)



验收结论报告表

项目名称	Cl Claudin18.2伴随诊断试剂盒项目	项目编号	
承担单位	上海恺兴诊断技术有限公司		
实施时间	框架协议生效时间：2023年8月22日 验收实施日期：2025年6月11日		
评价类别	评价事项	评价结果	
项目审核情况	是否通过审计	通过	需要复议
项目执行进度	项目执行进度是否完成项目实施 框架协议约定的实施事项	通过	
资金管理情况	资金管理是否符合相关规定，包括预算、决算、审计、财务管理制度、票据、凭证、账簿、报表等。	通过	
项目执行情况	项目资金是否按照项目实施框架协议的约定分阶段使用及计划 项目资金是否按照项目实施框架协议的约定分阶段使用及计划	通过	
项目效益情况	项目是否达到预期效果，即是否按照项目实施框架协议的约定 项目是否达到预期效果，即是否按照项目实施框架协议的约定	通过	
项目管理情况	项目管理是否符合相关规定，包括预算、决算、审计、财务管理制度、票据、凭证、账簿、报表等。	通过	
存在重大问题情况	有无影响项目正常执行的情况 有无影响项目正常执行的情况 有无项目实施框架协议中需要改进的事项 有无项目实施框架协议中需要改进的事项 有无项目实施框架协议中需要改进的事项 有无项目实施框架协议中需要改进的事项	通过	
主要问题和 改进建议	项目实施过程中存在的主要问题 项目实施过程中存在的主要问题 项目实施过程中存在的主要问题 项目实施过程中存在的主要问题 项目实施过程中存在的主要问题 项目实施过程中存在的主要问题	通过	
项目阶段及基 本情况	整体评估意见：( A ) (通过) (需要复议项: 未通过项: )		
学术评估意见 及建议	第三批评估机构意见: 未通过 (需要复议项: 未通过项: )		
项目管理总体 意见	整体评估意见: ( A ) (通过) (需要复议项: 未通过项: )		
备注	备注: 年 月 日		
1. 本表由评估主体填写并验收盖章。 2. 专家意见以主要意见以下内容：对于通过验收的项目后续复议建议；对需复议的项目及未通过项目且无法调整改进的项目，提出停止执行项目资金；对需改进的项目提出资金等建议。			

2021年4月至2024年12月承担市级发展引导  
资金项目，并于2025年5月通过项目验收。

2025年7月，本试剂盒被列入  
胃癌Cl Claudin18.2临床检测专家共识

中华病理学杂志 2025年7月第54卷第7期 Chin J Pathol, July 2025, Vol. 54, No. 7

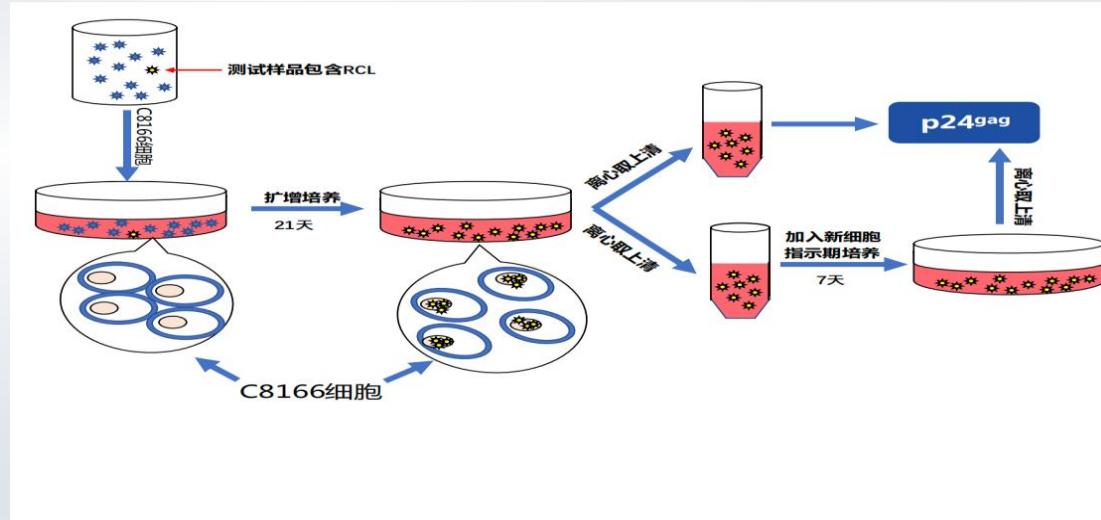
·共识与指南·

## 胃癌Cl Claudin18.2临床检测专家共识(2025版)

《胃癌Cl Claudin18.2临床检测专家共识(2025版)》专家委员会

研究项目	NCT号	癌种	药物	抗体克隆号	CLDN18.2阳性判读标准
SPOTLIGHT <sup>[24]</sup>	NCT03504397	胃癌	Zolbe+mFOLFOX6	43-14A(Ventana)	IHC 2+/3+>75%肿瘤细胞
GLOW <sup>[25]</sup>	NCT03653507	胃癌	Zolbe+CAPOX	43-14A(Ventana)	IHC 2+/3+>75%肿瘤细胞
Qi 等 <sup>[19]</sup>	NCT03874897	实体瘤	CAR T细胞	14F8(CARsgen)	IHC 2+/3+>40%肿瘤细胞

# RCL (可复制慢病毒) 检测 (指示细胞培养法)



- 满足FDA法规要求
- 长达28天培养周期
- 高检测灵敏度

通过一体化分析检测平台：

- 自研试剂盒
- 自建检测方法



# Analytical Development, AD



完成2个BLA、近10个IND及20+ IIT研究，开发验证100+方法，完成5万+样本检测

# Bio-sample Analysis, BA



## 合规

GLP/GCP为主体，  
FDA 21 CFR Part 58+  
ICH E6/M10 双重要求  
ISO9001认证加持



## 技术

完备的应对各种基质的处理能力，全血、血清、血浆、组织、腹水、胸水等  
建立了包含分子、免疫、细胞和组织化学的全分析平台



## 通量

完成单批次1800+样本量的血液+组织样本检测  
已完成10万+样本检测







全链条合规与质量体系



## 药品质量管理体系



## 技术转移管理体系



## 注册申报核查管理体系



## 信息化系统管理体系



## EHS管理体系

# 全链条合规与质量体系——药品质量管理体系



## 药品质量管理体系



# 全链条合规与质量体系——药品质量管理体系



# 细胞治疗产品控制策略



# 全链条合规与质量体系——技术转移管理体系



## 技术转移经验成果

- 2项国内场地转移 (徐汇至金山)
- 2项对美CDMO的技术转移
- 3项对美国RTP工厂技术转移
- 1项License out的技术转移

技术转移前，进行Gap分析，评估新厂房设施、设备、物料、环境、工艺检测方法等适用性和可行性。

优化技术转移策略，快速将新技术在新场地落地并顺利实施。

在关键临床研究中，验证和确认工艺及生产场地。

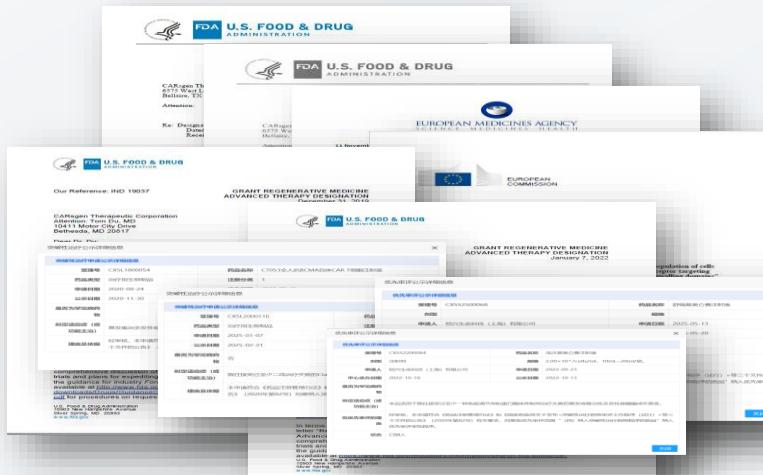
开始商业化生产，确保上市后生产工艺的可控性和稳健性。

# 全链条合规与质量体系——中外注册申报体系



多项资格认定加持，  
加速研发进程

- 中国:** 突破性治疗2项、优先审评2项、附条件批准1项；
- FDA:** 孤儿药2项、再生医学先进疗法2项；
- EMA:** 孤儿药1项、优先药物计划 1项；



## 国内外注册申请全覆盖

### 国内进展

- IND: 提交8项>全部获批；
- NDA: 提交2项> 1获批/1在审；
- 补充申请: 临床试验期间3项>全部获批；上市后3项> 1获批/2在审

### 国外进展

- FDA IND: 提交3项>全部获批；
- Health Canada CTA : 提交2项>全部获批；



# 全链条合规与质量体系——信息化系统管理体系



从数字化到智能化----构建高效、可靠、持续进化的现代制造运营体系



## WMS 仓库管理系统

价值：实现物料库存的精准管理与配送自动化，保障生产的持续供给，避免因缺料导致的停产风险。



## MES 制造执行系统

价值：实现生产进度的透明化、设备状态的实时监控以及工艺标准的防错控制，显著提升整体制造效率。



## DMS & TMS 文档培训系统

价值：集中管理SOP等标准文件，确保人员资质和培训符合规范，从根本上保障质量基础。



## 全链条追溯系统

价值：实现患者单采、细胞运输、生产制备、质检放行至最终回输的端到端无缝追溯，确保产品来源清晰、过程可控、去向明确。



## 智能进化：AI大模型赋能系统价值跃升

通过私有化部署AI大模型，为稳固的数字化基石注入智能，实现从“管控”到“预见”的跨越。

- 面向生产 (MES+) 智能排产：动态优化生产计划，提升设备利用率。
- 面向质量 质量根因分析：快速锁定复杂质量问题的关键影响因素，寻找黄金生产批次。
- 核心优势 本地部署数据安全，响应速度稳定，满足生产现场响应极速要求

# 全链条合规与质量体系——EHS管理体系保驾护航





产业化迭代



# 商业化生产——综合一体化制造能力



上海金山



一体化智能细胞制造中心

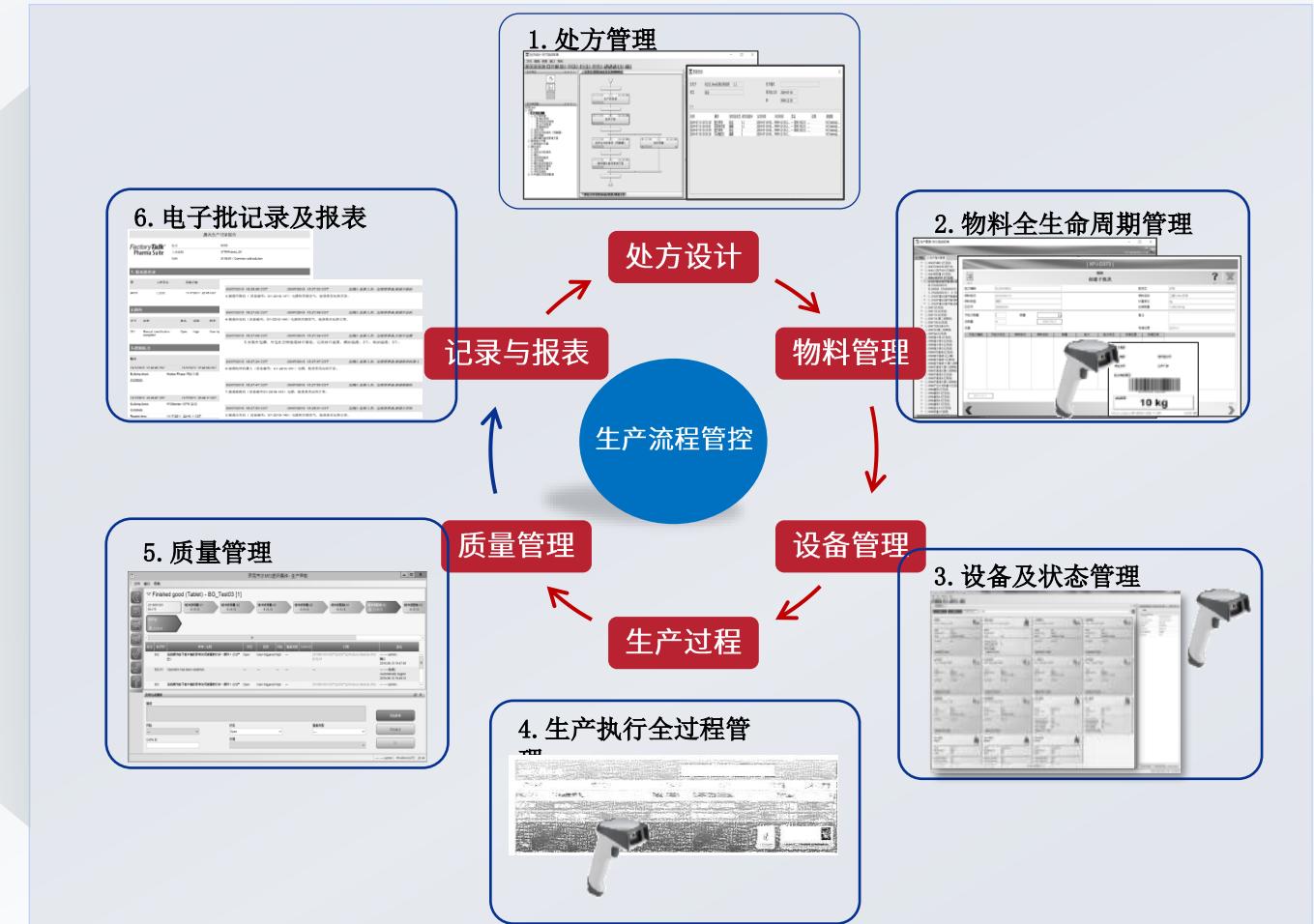
2019年中国发放**首张**  
CAR-T细胞疗法的药品生  
产许可证；  
设计产能每年可支持**2,000**  
**名患者**的CAR-T治疗

未来将建成涵盖自体和异体  
CAR-T细胞制造能力的一体  
化智能细胞制造中心，**预计**  
**设计产能达到每年数万人份**  
。

# 产业化突破—— CMC智能制造平台



通过数字化平台，实现从“原料”到“患者”的端到端无缝管理与数据可视，驱动高效、可靠的生产力引擎



# 产业化突破——全封闭，自动化，一体化工艺开发平台



全封闭

自动化

一体化



生产区域洁净等级B到C

生产所需空间减少

生产成功率增加

单批次生产人员数量减少



供应链管理

择优选择

战略合作

Thermo  
SCIENTIFIC

cytiva

MaxCyte®

CORNING

TERUMO

Miltenyi Biotec

Lonza

LEPURE乐纯生物

Sino-Biocan

T&L 同立海源  
BIOTECHNOLOGY

金斯瑞生物科技

Eureka bio  
深研生物科技

Etta Biotech  
壹达生物 科技

ExCell  
依科 赛

# CAR-T 产业化迭代与未来展望



通过全平台技术、体系化等多维度赋能CAR-T CMC开发，实现**全球合规申报、规模化生产与市场化快速落地**。

未来，将聚焦**工艺自动化、管理信息化和产业链协同化**，进一步降低生产成本、提升产品质量和提高患者用药可及性，助力中国CAR-T产业实现“全球领跑”，为更多癌症患者带来治愈希望。

# 以数为据，以效为证： 通用型CAR-T多癌种临床数据实战解读

2025年11月19日

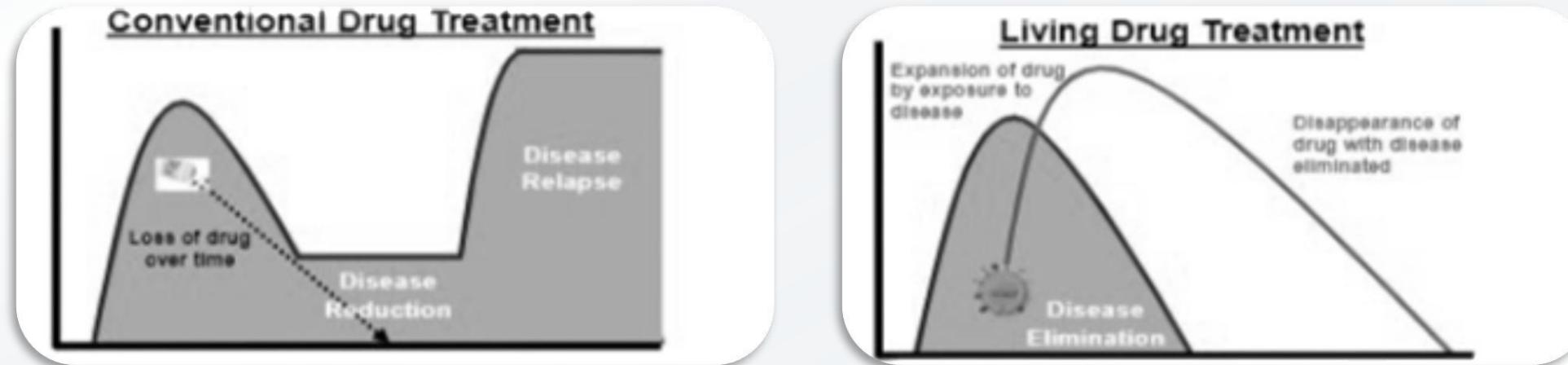
# 目 录

- CAR-T细胞作为活药物的显著特征
- 异体通用型CAR-T优势和临床应用的核心问题
- 科济开创性的解决方案
- 科济技术平台在临床各适应症中初显成效
- 科济技术平台的延展性



# CAR-T细胞作为活药物的显著特征

# CAR-T细胞是一种“活”药物，和其他的药物形式有本质区别



- CAR-T作为活药物，最大的魅力在于扩增，由于可以自适应进行扩增，区别于传统药物需要重复输注维持所需浓度
- 形成优势的ET比(效靶比)对深层次的清除靶细胞非常重要

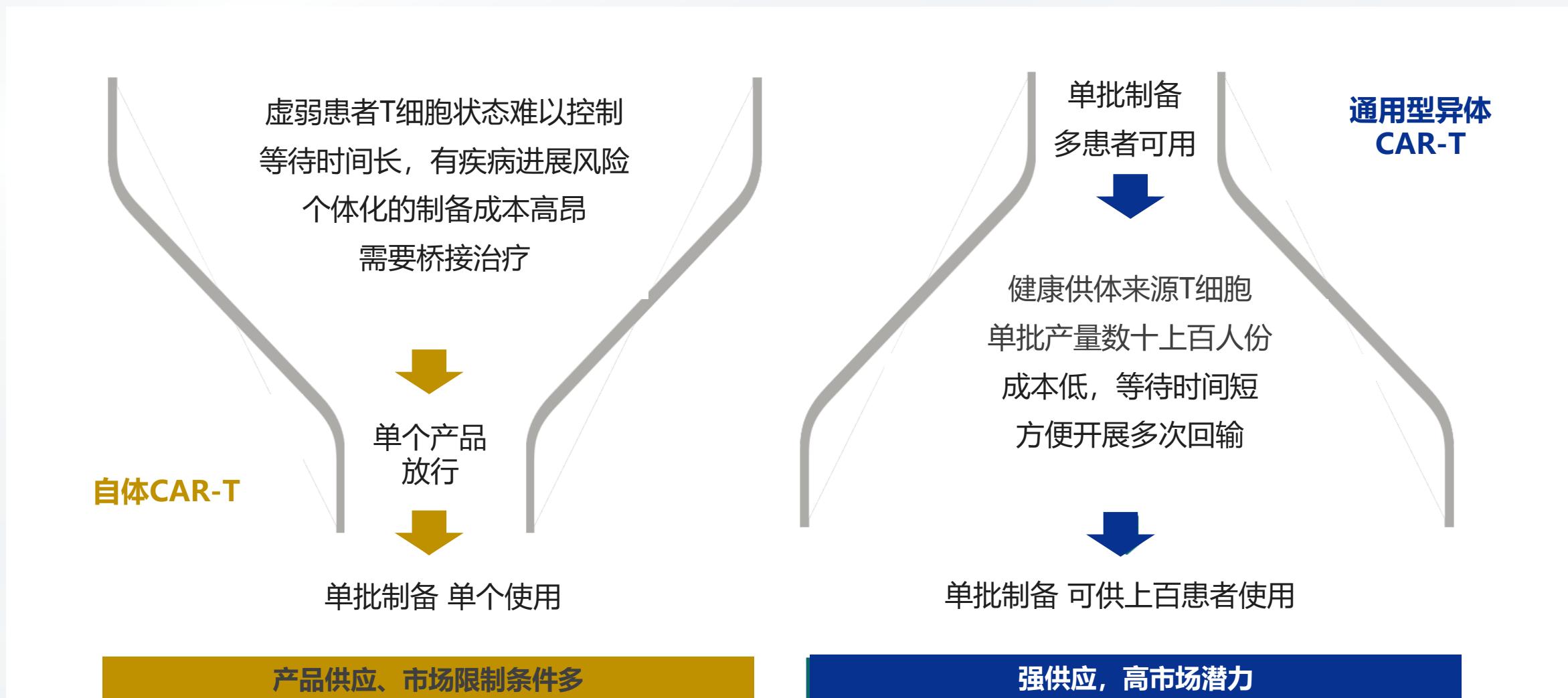
CART 生产区

CART Production Area



# 异体通用型CAR-T优势和临床应用的核心问题

# 通用型CAR-T将突破现有细胞治疗的行业瓶颈，其生产周期快、成本低、现货供应等特点将极大改善患者可及性



# 通用型 CAR-T 与自体 CAR-T 之间的现有疗效差距



治疗和结果	ALLO-715 3.2×10 <sup>8</sup> cells, N=24 <sup>1</sup>	通用型BCMA CAR-T		自体 BCMA CAR-T ciltacel 0.5- 1×10 <sup>6</sup> cells/kg, N=97 <sup>3</sup>	
		P-BCMA-ALLO1 <sup>2</sup>			
		所有组**: 0.25- 6×10 <sup>6</sup> cells/kg, N=72	C组**: 2×10 <sup>6</sup> cells/kg N=23		
入组人数	48	72	23 (包含2例二次回输)	113	
开始治疗时间	5	1	1	32	
需要桥接治疗	0%	0%	0%	75%	
ORR (mITT)	71%	54%	91%	98%	
CR/sCR 率 (mITT)	25%	11%	22%	80%	
≥VGPR 率 (mITT)	71%	33%	48%	95%	
中位反应持续时间 (mDoR)	8.3 个月	7.7 个月***	未发表	未成熟****	

\* ALLO-715时间计算为从入组到清淋；P-BCMA-ALLO1时间计算为从入组到开始研究治疗

\*\*共有四个组别：C组 (环磷酰胺750 mg/m<sup>2</sup>/天 + 氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>/天) 剂量为2×10<sup>6</sup>, B组 (环磷酰胺1000 mg/m<sup>2</sup>/天 + 氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>/天) 剂量为2×10<sup>6</sup>, S组 (环磷酰胺300 mg/m<sup>2</sup>/天 + 氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>/天) 剂量范围为0.25-6×10<sup>6</sup>, A组 (环磷酰胺500 mg/m<sup>2</sup>/天 + 氟达拉滨30 mg/m<sup>2</sup>/天) 剂量为2×10<sup>6</sup>

\*\*\*A组和B组的中位反应持续时间为232天，这两组在数据截止时的随访时间为六个月或更长

\*\*\*\*中位随访时间18个月时, mDOR为21.8个月

1. Allogene Therapeutics. 2021. ASH 2021 Presentation. Accessed Nov 5, 2024

2. Poseida website news releases of phase 1 early results; Poseida Therapeutics. 2024. International Myeloma Society (IMS) 21st Annual Meeting and Exposition

3. ciltacabtagene autoleucel [Prescribing Information]. Janssen Biotech

# 通用型CAR-T细胞体内扩增相对有限



- 在通用型CAR-T中，供体T细胞会被宿主免疫系统识别并清除 (HvGR)，从而影响CAR-T细胞的存活，CAR-T细胞扩增有限
- 与自体CAR-T相比，通用型CAR-T体内扩增峰值显著更低。

## 自体和通用型 BCMA CAR-T 在多发性骨髓瘤患者中的应用

	通用型CAR-T	自体CAR-T	
	ALLO-715	cilda-cel	赛可泽®
中位 $C_{max}$ (copies/ug gDNA)	UNIVERSAL Phase I <sup>1*</sup>	CARTITUDE-1 <sup>2</sup>	LUMMICAR-1 Phase 1 <sup>3</sup>
清淋方案	6,419*	47,806	202,543

\*所有接受 $3.2 \times 10^8$ 细胞治疗的 FCA 方案患者的数据 (N=24)

\*\*ALLO-647: 一种人源化抗 CD52 单克隆抗体，用于选择性消耗 CD52 阳性的宿主淋巴细胞

1. Mailankody S, et al. *Nat Med*. 2023 Feb;29(2):422-429.

2. ciltacabtagene autoleucel [Prescribing Information]. Janssen Biotech

3. W Chen, et al. *EHA* 2024. 2024 May

# 异体通用型CAR-T在临床应用中主要面临HVGR挑战



## 扩增挑战

宿主免疫细胞识别异体抗原

T细胞

宿主免  
疫细胞

NK细胞

HVGR

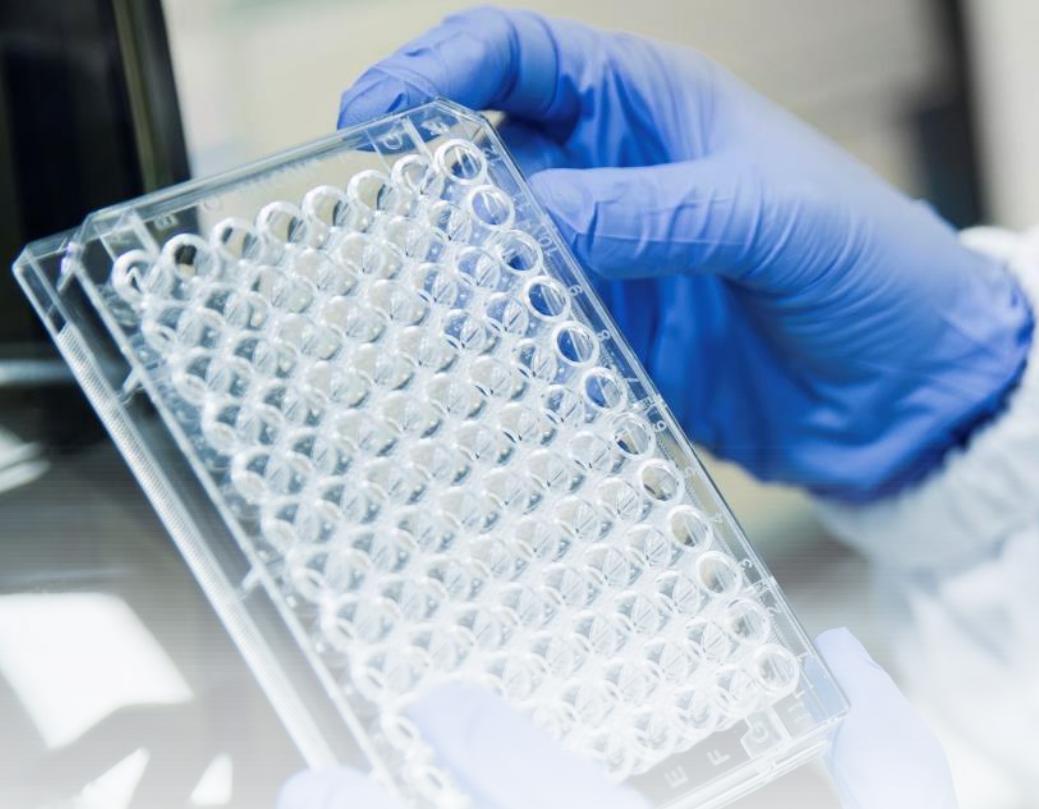
异体通用型  
CAR-T细胞



HVGR

关键:基因编辑组合+清淋诱导暂时的免疫耐受  
避免HVGR

- 异体CAR-T在临床应用中的瓶颈是HVGR作用
- HVGR导致异体CAR-T的扩增下降，无法形成优势效靶比，影响靶细胞清除效果
- 目前比较流行的基因编辑集中在抵抗T细胞的免疫识别，主要敲除HLA I类和/或II类分子，但是敲除HLA I类分子会增强宿主NK细胞对于异体细胞的识别，增加排异，虽然增加清淋剂量和清淋药物可以起到增强免疫耐受诱导作用，但是患者面临很高的感染风险
- 理想的抵抗HVGR作用应该同时具备抵抗T和NK细胞的排异作用，为CAR-T扩增创造空间



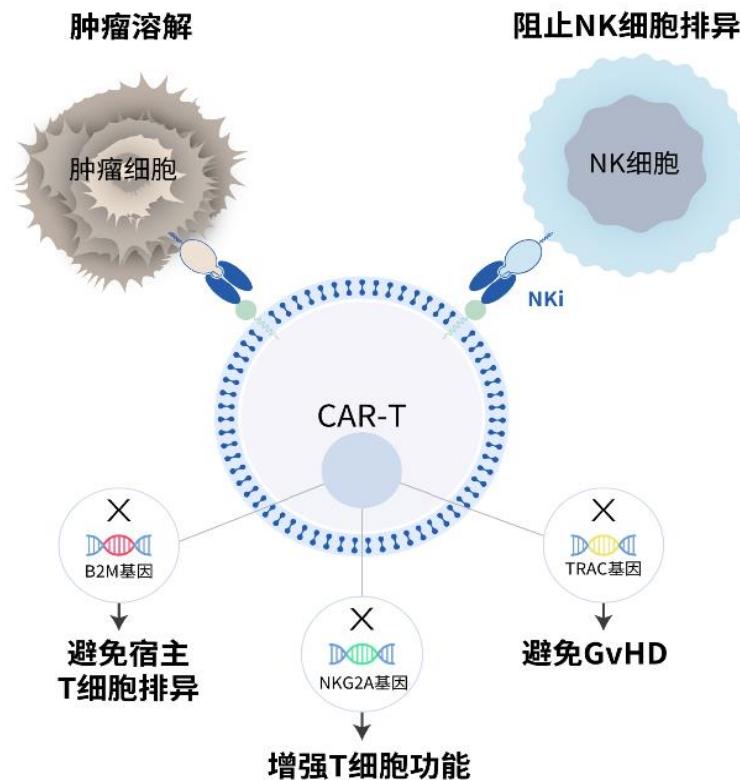
科济开创性的解决方案



# THANK-uCAR® 或THANK-u Plus®：解决HvGR问题的创新通用型CAR-T技术



## Target and Hinder the Attack of NK cells on Universal CAR T cells (THANK-uCAR®)



## 宿主抗移植植物反应 (HvGR) 是目前通用型CAR-T最大的挑战

- 敲除B2M可以缓解来自宿主T细胞的HvGR，却会引起宿主NK细胞对uCAR-T细胞的杀伤

## THANK-uCAR®更好地解决HvGR

- Anti-NKG2A CAR (NKi) 可以帮助杀伤激活的NK细胞，从而降低NK细胞对uCAR-T细胞的杀伤
- NK细胞可以作为uCAR-T细胞的“饲养细胞”，从而增强uCAR-T细胞的扩增
- NKG2A敲除，可以进一步增强T细胞功能
- THANK-u Plus® 较THANK-uCAR®增加了一个抑制性信号元件，加强NK细胞功能抵抗，扩宽适用范围



科济技术平台在临床各适应症中初显成效



# CT0590 (BCMA) : 基于THANK-uCAR®平台第一代产品



患者 (适应证)	剂量 (细胞)	高危细胞遗传学 Y/N	既往治疗线数	基线水平时骨髓涂片中浆细胞的比例	基线水平时 NKG2A 在NK细胞中的表达率	最佳总体反应	DOR (月)	CAR基因最高拷贝数(copies/μg gDNA)
PT 1 (MM)	50×10 <sup>6</sup>	Y	2	8	23	SD	NA	BLQ
PT 1-reinf (MM)	300×10 <sup>6</sup>			NA				5102
PT 2 (MM)	300×10 <sup>6</sup>	Y	2	94.5	38	sCR	23	482749
PT 3 (MM)	300×10 <sup>6</sup>	Y	3	6	12	SD	NA	BLQ
PT 4 (MM)	450×10 <sup>6</sup>	Y	3	6	NA	PR	4	
PT 4-reinf (MM)	450×10 <sup>6</sup>			25		PR	6.9	BLQ
#PT 5 (pPCL)	300×10 <sup>6</sup>	N	3	80	46	sCR	20	280863

#这位患者是在同情使用的情况下进行用药的。

- 截止2024年4月22日，共入组了5名患者。两名患者均达到sCR，**DoR ≥ 20个月，CAR拷贝数≥20万**。1例患者达到部分缓解 (PR)，1例患者已达到PR然而因Covid-19未确认客观缓解。
  - ✓ 患者2在数据截止时仍处于缓解状态，**DoR > 23个月**，在输注后第19天达到CAR拷贝数峰值 (**482,749 copies/μg gDNA**)。
  - ✓ 患者5患有原发性浆细胞白血病 (pPCL)，**DoR 20个月**，在输注后第15天达到CAR拷贝数峰值 (**280,863 copies/μg gDNA**)。
- 自体BCMA CAR-T产品 CARVYKTI CARTITUDE-1试验亚组分析中，伴随高危细胞遗传学的患者mDoR为**20.1个月**，≥60%浆细胞患者mDoR为**23.1个月**。
- 无**免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) 或移植物抗宿主病 (GvHD)。**无**剂量限制性毒性 (DLTs)，**无**因不良事件 (AE) 导致的停药，**无**因不良事件导致的死亡。

## 安全性

- 患者总体耐受性良好：
  - ✓ 无3级以上细胞因子释放综合征 (CRS) 。
  - ✓ 无免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)及移植物抗宿主病 (GvHD) 。
  - ✓ 无出现剂量限制毒性，也没有患者因不良事件退出研究。

## 有效性

- 截止2025年6月24日，已完成的8例至少经过三线治疗后的R/R MM患者，所用清淋方案为FC方案（氟达拉滨 $22.5-30 \text{ mg/m}^2$ ，环磷酰胺为 $350-500 \text{ mg/m}^2$ ）：
  - ✓ 5 例患者达到PR及以上：其中 3 例达到CR/ sCR (此 3 例患者均接受了全剂量清淋治疗) ， 1 例达到PR， 1 例达到非常好的部分缓解 (VGPR) 。
  - ✓ 在 6 例接受全剂量清淋治疗的患者中，有 4 例达到PR及以上。6 例患者在第 4 周达到微小残留病 (MRD) 阴性。
  - ✓ 随着随访时间的延长，MRD 阴性患者的血液学缓解将进一步加深。所有患者均未出现疾病进展，且 01 号患者的sCR状态及 MRD 阴性状态已持续近 6 个月。
  - ✓ 之前报道的3例CR及以上患者，仍在维持之中，其中一例的PR患者达到了VGPR，且患者疗效反应在逐渐加深，不断接近CR。

# CT0596治疗2例复发/难治pPCL患者，均达到sCR



至数据截止日期（2025年10月17日），共入组2例复发/难治的pPCL患者

	<b>pPCL-01</b>	<b>pPCL-02</b>
患者	62岁男性，IgG-λ型	70岁男性，κ轻链型
既往治疗	ASCT+三类药物（PI、IMiD、CD38单抗）	三类药物（PI、IMiD、CD38单抗）
CAR-T治疗	两次输注，间隔约2个月	一次输注
安全性	2级CRS、4级血细胞减少、肺部感染	1级CRS、4级中性粒细胞减少和血小板减少
药代动力学	$C_{max}$ : <b>161,971</b> copies/μg gDNA；第8周仍维持 $10^3$	$C_{max}$ : <b>151,654</b> copies/μg gDNA
有效性	第4周和第8周均 <b>sCR</b> ；第4周骨髓MRD阴性 ( $<10^{-6}$ )	第4、8、12周均 <b>sCR</b> ；第4、12周骨髓MRD阴性 ( $<10^{-6}$ )

- 在疾病负荷较重，进展迅速的复发/难治pPCL中，CT0596展现了**强劲的肿瘤快速清除能力**
- 除了CAR-T治疗常见的CRS和血液学毒性以外未见其他器官显著毒性，**安全性可控**

# CT1190B：靶向CD19/CD20的通用型CAR-T细胞疗法 (THANK-u Plus<sup>®</sup>)



## THANK-u Plus<sup>®</sup>平台

- THANK-u Plus<sup>®</sup>扩增水平较THANK-uCAR<sup>®</sup>显著提升
- 在不同 NKG2A 表达水平 NK 细胞的存在下，THANK-u Plus<sup>®</sup>均可持续扩增

## CT1190B

- 基于THANK-u Plus<sup>®</sup>，开发了靶向CD19/CD20的通用型CAR-T产品**CT1190B，用于B细胞肿瘤或自免**

## 临床开发进度与计划

- CT1190B用于治疗复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的IIT正在开展。
- 基于此平台技术的相关产品正在开展自身免疫领域的研究。

数据收集截止至2025年10月17日，主要的安全性信号为CRS，和血细胞减少以及感染，未观察到DLT，未见ICANS，GVHD等其他不良反应。

## ➤ 氟达拉滨30mg/m<sup>2</sup>×3 + 环磷酰胺500mg/ m<sup>2</sup>×3的清淋剂量

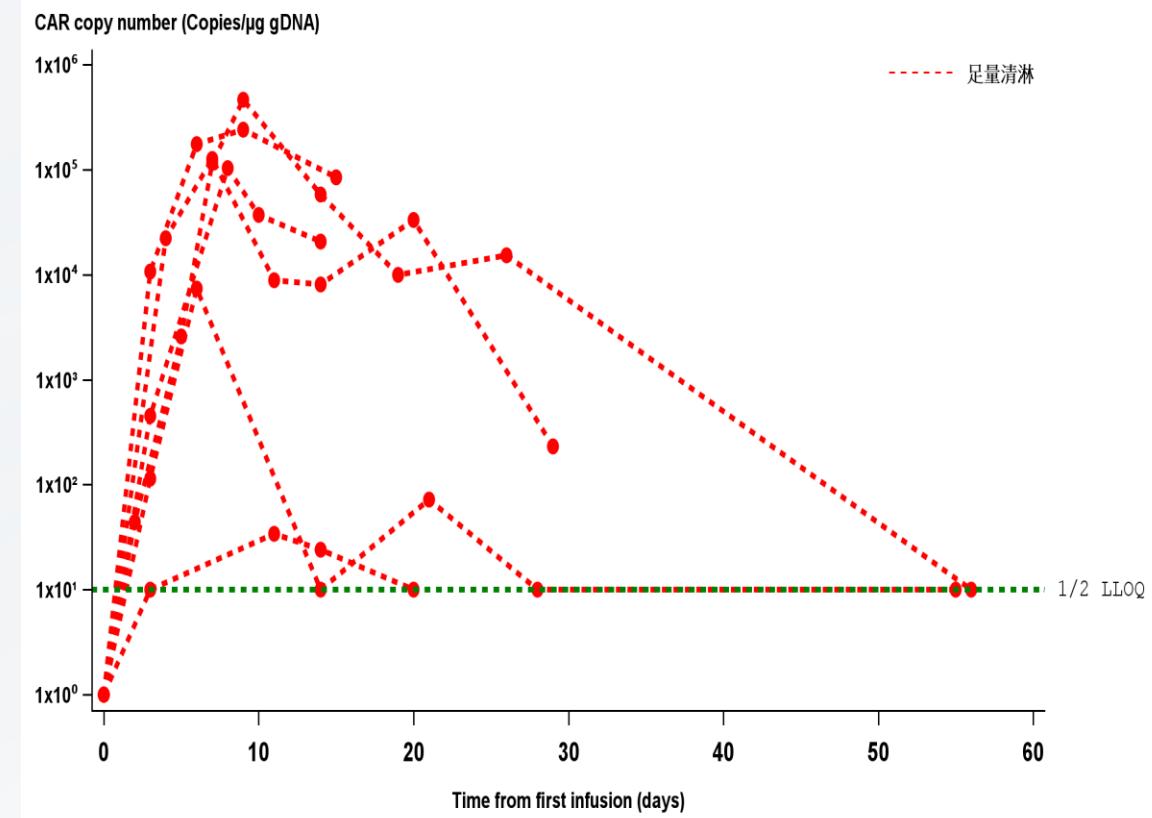
- 三例FL均达到CR，ORR100%，**CRR100%**。其中一例FL的患者经历了CD3/CD20双抗治疗失败；一例FL的患者经历了**CD19 CAR-T治疗失败**。扩增的拷贝数峰值达到 $10^3$ - $10^4$  copies/ug gDNA。

## ➤ 氟达拉滨30mg/m<sup>2</sup>×3 + 环磷酰胺1000mg/ m<sup>2</sup>×2的清淋剂量

- 入组了8例患者，含2例MCL和6例DLBCL：
  - 有6例患者完成了疗效评估，**ORR83.3%**；CRR66.6%，含4例CR和1例PR；2例DLBCL患者未到疗效评估时间；
  - 2例MCL患者均达到了CR；DLBCL患者中：2例CR，1例PR（**自体CD19 CAR-T制备失败**）和1例PD，2例未达疗效评估的DLBCL患者的扩增峰值达到了 $10^5$  copies/ug gDNA；
  - 有4例患者接受了 $6 \times 10^8$ 细胞输注，其中3例达到CR。

# 推荐剂量下的PK

产品	适应症	Mean or Median Cmax (copies/ug)
CT1190B (通用型)	NHL	114564.5 (RD)
ALL-501 (通用型)	LBCL	1688
瑞基奥仑赛 (自体)	LBCL	25214.5~29693.5
Kymriah (自体)	LBCL	5210.33~6450



- 在推荐剂量下（足量清淋、细胞剂量达到 $6 \times 10^8$ ），共6例患者（4例DLBCL、2例MCL），CT1190B的中位C<sub>max</sub>达到 $10^5$ 水平，远超过目前上市的自体CAR-T产品（ $10^3$ ~ $10^4$ ）水平和在研的通用型CAR-T产品（ $10^3$ ）水平。

# CT0596和CT1190B的注册研究开发计划



基于目前技术平台的两款产品在各个适应症当中的扩增以及获益风险比表现，我们将全力推进这两款产品的注册临床研究，选择注册路径明确，可以进入优先临床审评的适应症进行快速切入，尽早让通用型CAR-T进入市场

- **CT0596**

潜在适应症：RR PCL, RR MM

计划**2026**年开启IB期注册临床研究

计划**2027**年开启关键注册临床研究

- **CT1190B**

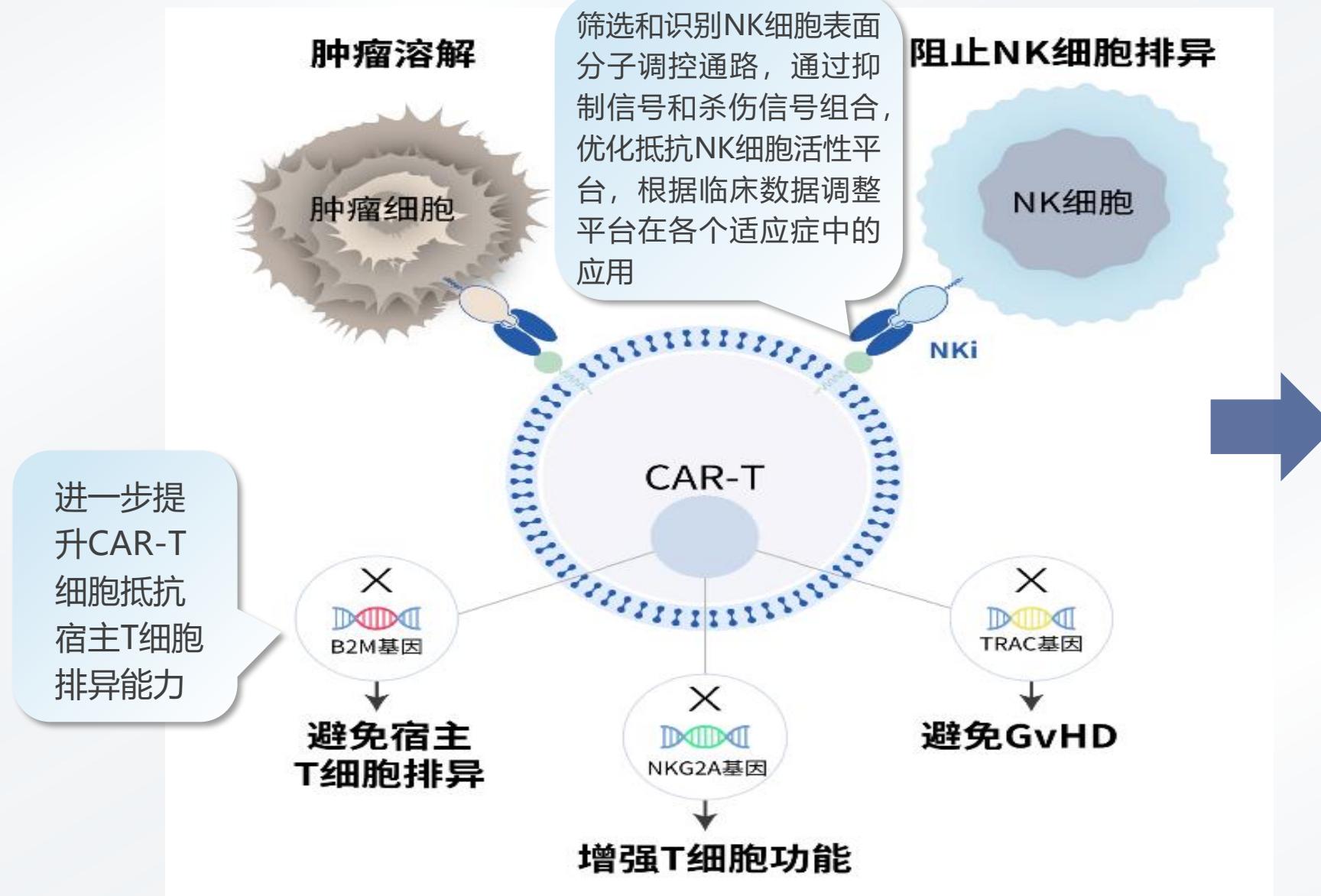
潜在适应症：RR ALL, RR DLBCL, RR MCL, RR FL

计划**2026**年开启IB期注册临床研究

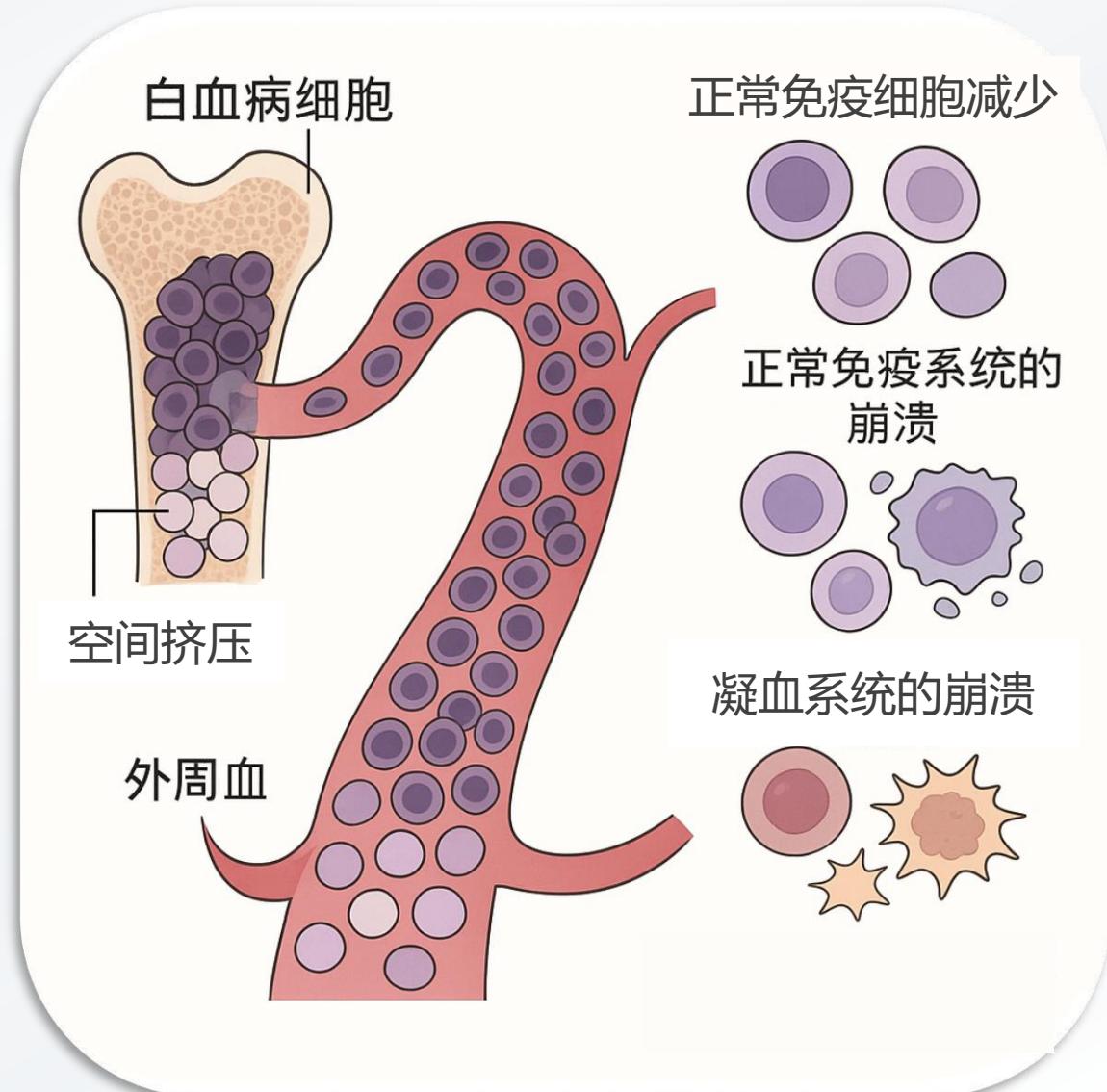
- **CT0596和CT1190B都计划在2026-2027考虑中美双报**



# 科济异体通用型CAR-T技术平台展现高延展性

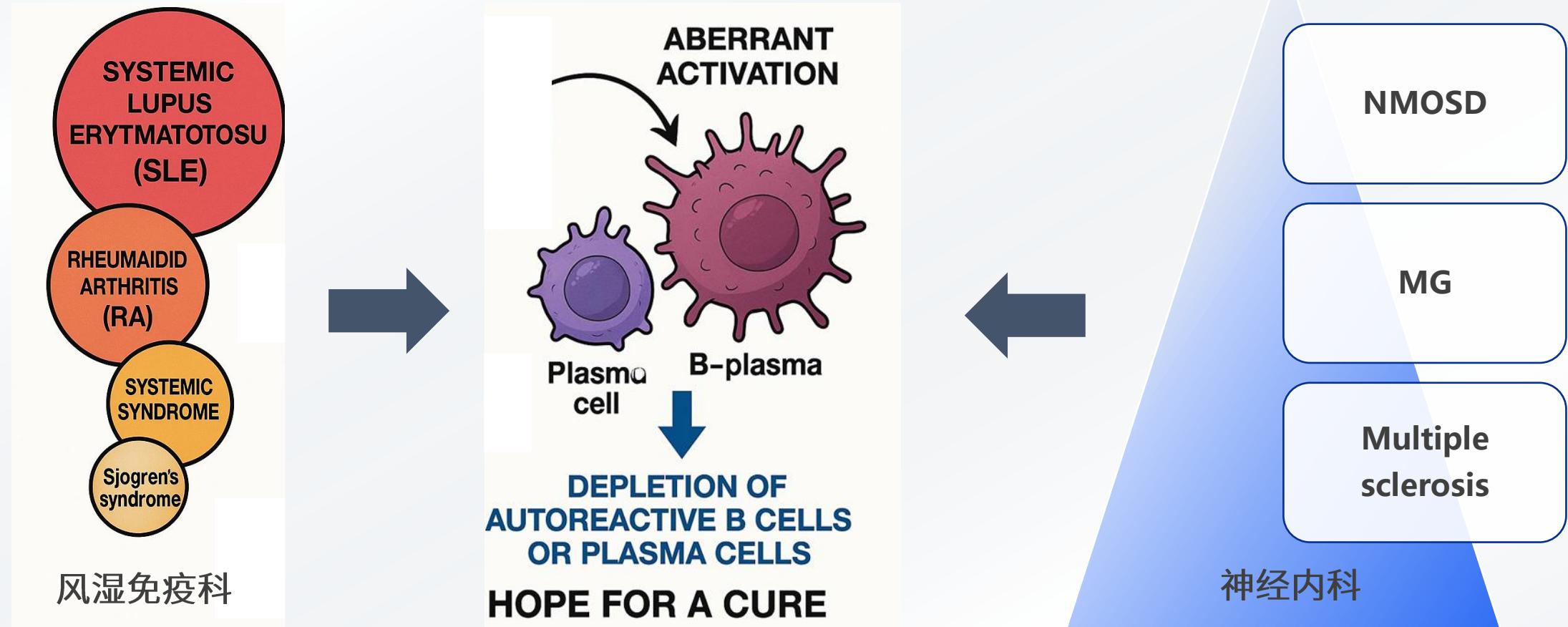


# 血液肿瘤领域的深化布局：迈向急性髓系白血病



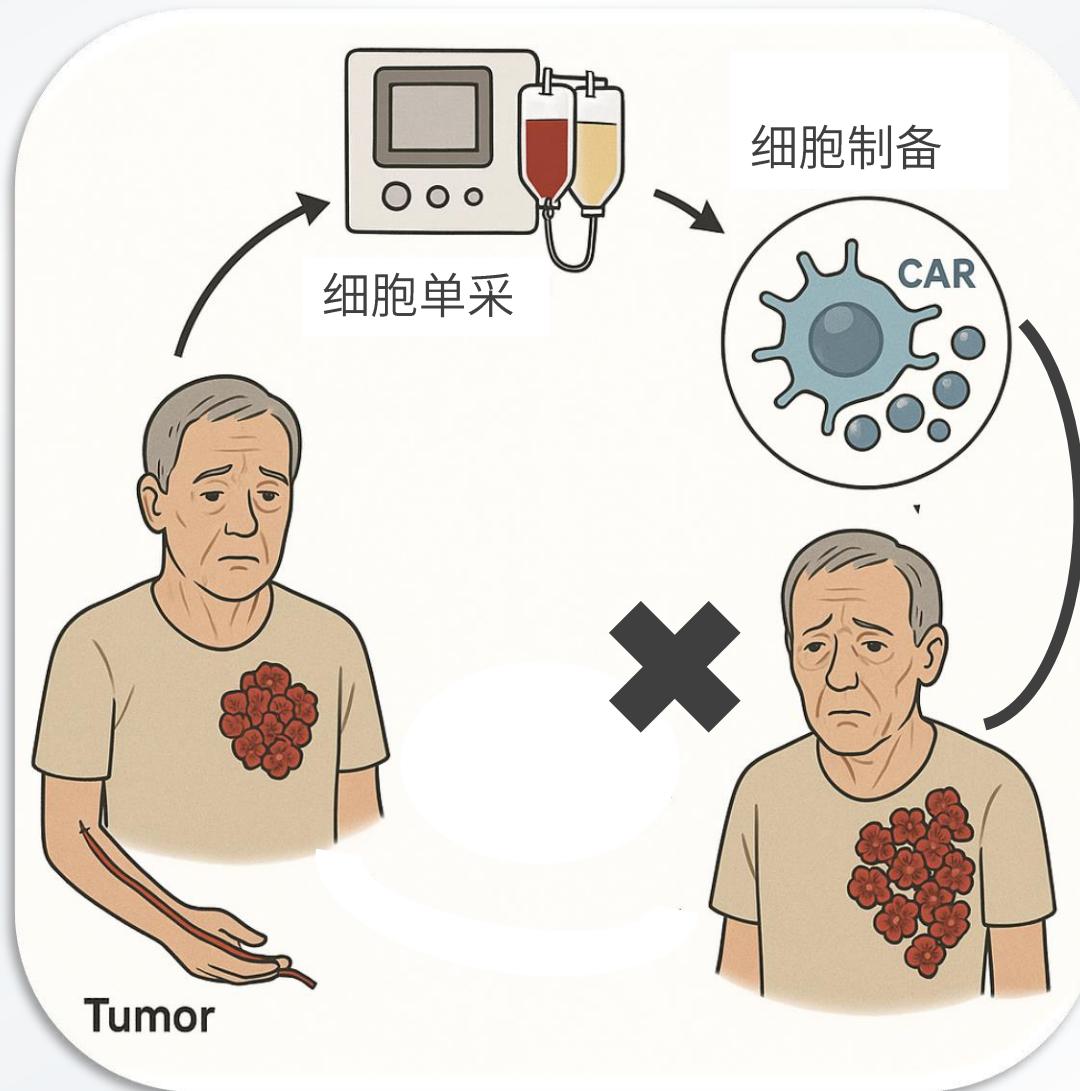
- ✓ 急性髓系白血病的疾病特点：进展快速，处在进展期的患者自身免疫系统由于白血病细胞的骨髓占位效应，处于抑制状态，调节自身免疫细胞的免疫治疗在此领域进展缓慢（自体CAR-T，双抗等），目前复发难治的急性髓系白血病患者OS为6个月左右，亟待新的治疗方法和手段
- ✓ 异体通用型CART的T细胞来自于正常人T细胞，将为这部分的患者带去免疫治疗的希望
- ✓ 基于科济平台不同靶点的产品，都计划将在AML领域开展探索，期待啃下免疫治疗的硬骨头
  - KJ-C2320: CD38靶点，**正在进行中**
  - KJ-C2526: NKG2DL靶点，计划**2026H1 IIT**
  - 针对CLL1靶点也将在2026开启临床探索

# 自身免疫性疾病的深化布局：利用平台优势打造差异化



- CT1190B: 正在进行中
- 还有更多新靶点产品在临床计划中，包括BCMA的双靶产品
- 不同疾病类型B细胞和浆细胞作用权重不同
- 不同疾病类型NK细胞活性差异
- 遴选平台和靶点，深化差异化
- CT 059X, BCMA双靶的通用型CART都计划在2026年开启该领域探索

# 实体瘤领域的深化布局：提高末线患者可及性和疗效



- 末线实体肿瘤患者基础状态差，疾病进展迅速，小部分的患者在等待细胞制备的过程中疾病进展导致失去细胞治疗的机会。
- 基于科济平台针对实体瘤的增强型通用型CAR-T将会为末线肿瘤患者带去更可及，更便捷，疗效更好的治疗方案
  - ✓ 计划2026年开展Claudin18.2通用型CAR-T产品的IIT
  - ✓ 遴选出实体肿瘤患者中合适的技术平台

# 实体肿瘤的深化布局:迈向更广泛的实体瘤早线领域



科济自研Claudin18.2 IHC检测试剂盒，具有高灵敏度



- Claudin18.2在消化道肿瘤中具有广泛的表达谱
- 在CT041的早线探索研究中：胃癌的一线序贯研究，以及胰腺癌辅助治疗研究早期数据都体现了在实体瘤早线融入CAR-T细胞治疗可以为患者带去更长的无病生存和无疾病进展生存，提高生活质量
- 利用通用型平台，我们将会用在末线遴选出的清除肿瘤效力最强的产品进入到早线阶段
- 通用型的高便利性和可灵活安排的输注特性，将更好的和实体瘤现有的一线治疗和辅助标准治疗融合，精准靶向治疗窗口时间，起到提高便利性，加深缓解，维持无病状态的作用

- CAR-T作为一种活药物，扩增和形成优势的效靶比对肿瘤的深度清除起到关键的作用
- 异体通用型CAR-T在临床应用阶段遇到的最大挑战就是HVGR，目前现行的技术需要很好的和清淋相结合，在治疗时间窗之内形成优势的效靶比
- 科济抵抗HVGR的技术平台以CAR杀伤NK细胞和抑制NK细胞信号相结合，具备独创性和领先性
- 科济抵抗HVGR的技术平台在多发性骨髓瘤，浆细胞白血病，以及多种非霍奇金淋巴瘤中展现了预期作用，在推荐的清淋剂量下，配合一定细胞剂量输注，可以达到自体CAR-T细胞扩增峰值水平，形成较好的效靶比，为深度清除肿瘤细胞创造了条件
- 科济将全力推进目前TAHNK-u Plus®平台下CT0596和CT1190B的注册临床研究，首选注册路径明确，能够进入优先审评的适应症，将通用型CAR-T快速推向市场
- 科济抵抗HVGR的技术平台具备良好延展性，针对不同疾病背景下，NK细胞的活性不同，将采用不同的抵抗和杀伤组合策略，为多种疾病和应用场景提供系统的异体通用型CAR-T解决方案



科创济世

Making Cancer Curable

