

科济药业公司介绍

(股票代码: 2171.HK)

2025年1月

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。

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”。

研发创新的、差异化的细胞疗法，使癌症及其他疾病可治愈



1

已在中国大陆上市的产品：赛恺泽®
(泽沃基奥仑赛注射液, CT053)

3

处于IND阶段的主要CAR-T产品：

- 舒瑞基奥仑赛注射液/CT041 (Claudin18.2)
- CT011 (GPC3)
- CT071 (GPRC5D)

4+

核心技术平台

- CycloCAR®, THANK-uCAR®, LADAR®, CARcelerate®

300+

专利，其中114项为全球授权专利（截至2024年6月30日）

2

生产基地：

- 中国上海
- 美国达勒姆

10+ 年

自公司成立至今，一直专注于创新的CAR-T疗法

在全球范围内具有综合一体化的研发和制造能力



CGMP工厂



达勒姆

北京办公室



北京

总部（徐汇区）



上海

GMP工厂（金山区）



上海

科济药业总部，研究与临床开发，拥有符合GMP标准的商业化和临床生产工厂



北卡罗来纳州 达勒姆

CGMP生产工厂

外部合作伙伴



(SZ: 000963)

泽沃基奥仑赛注射液在中国大陆地区的独家商业化权益



(NASDAQ: MRNA)

舒瑞基奥仑赛注射液与mRNA癌症疫苗联合治疗



(KOSDAQ: 195940)

泽沃基奥仑赛注射液与CT032在韩国的授权许可

自2014年成立以来，通过持续创新和技术进步应对CAR-T疗法的重大挑战



通用型CAR-T技术

- THANK-uCAR®, THANK-u Plus 平台

自体CAR-T技术

- BCMA CAR-T (赛恺泽®, 泽沃基奥仑赛注射液)
- 全球同类首创的Claudin18.2 CAR-T (舒瑞基奥仑赛注射液)
- 全球同类首创的GPC3 CAR-T (CT011)

技术赋能



CycloCAR®
(共表达IL-7 + CCL21)



LADAR®
(精准靶向)



清淋
(FNC方案)



Binder
(针对大约20个不同靶点开发的人源化/全人源抗体)

拥有全球权益、有竞争力的产品管线



	候选产品 ¹	靶点	适应证	临床前	I期	II/III期 ²	BLA/ NDA
自体 CAR-T	赛恺泽® (CT053) ³	BCMA	复发/难治性多发性骨髓瘤 复发/难治性多发性骨髓瘤	LUMMICAR 1 (中国) LUMMICAR 2 (美国, 加拿大)			已上市
	舒瑞基奥仑赛注射液 (CT041)	Claudin18.2	胃癌 胃癌、胰腺癌 胰腺癌 (辅助) 胃癌、胰腺癌等 胃癌 (辅助)	ST-01 (中国) ST-02 (美国, 加拿大) ST-05 (中国) IIT (中国) IIT (中国)			
	CT071	GPRC5D	复发/难治性多发性骨髓瘤、 复发/难治性原发性浆细胞白血病 复发/难治性多发性骨髓瘤、 复发/难治性浆细胞白血病 新诊断的多发性骨髓瘤	(美国) IIT (中国) IIT (中国)			
	CT011	GPC3	肝细胞癌 (辅助)	(中国)			
通用型 CAR-T	CT0590 ⁴	BCMA	复发/难治性多发性骨髓瘤、 复发/难治性浆细胞白血病	IIT (中国)			
	CT059X	BCMA	复发/难治性多发性骨髓瘤、 复发/难治性浆细胞白血病	IIT (中国)			
	KJ-C2219	CD19/CD20	血液瘤、自身免疫性疾病	IIT (中国)			
	KJ-C2320	CD38	急性髓系白血病	IIT (中国)			
	KJ-C2114	未披露	实体瘤				
	KJ-C2526	NKG2DL	急性髓系白血病、其他恶性肿瘤、抗 衰老				

¹ 所有产品都是自主研发的，拥有全球权益。
² 一些适应证的二期试验是关键性研究。
³ 核心候选产品。在中国大陆的商业化权益特许给华东医药（SZ: 000963）。在韩国市场的权益特许给HK Inno.N Corporation（KOSDAQ: 195940）。
⁴ CT0590已结束入组。

CAR T 生产区
CAR T Production Area



治疗血液瘤的自体CAR-T产品



泽沃基奥仑赛注射液：差异化的全人源BCMA CAR-T，用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤，已在中国上市



泽沃基奥仑赛的亮点

- 升级scFv
- 高靶点亲和力
- 高稳定性
- 强效的抗肿瘤活性
- 优异的安全性
- 优化共刺激结构域：4-1BB
- 低免疫原性

✓ 资格认定：再生医学先进疗法
(FDA)，孤儿药 (FDA)

✓ 产品已获国家药品监督管理局批准上市 (2024年2月23日)

中国关键II期临床(LUMMICAR-1) ¹	
N=102	
随访时间, 中位数 (范围) , 月	20.3 (0.4-27)
ISS III期, No. (%)	39 (38.2%)
高危细胞遗传学, No. (%)	61 (59.8%)
髓外病变, No. (%)	11 (10.8%)
既往治疗线数,中位数 (范围)	4 (3-15)
双耐药*, No. (%)	91 (89.2%)
三耐药**, No. (%)	23 (22.5%)
ORR, No. (%)	94 (92.2%)
CR/sCR, No. (%)	73 (71.6%)
≥VGPR, No. (%)	93 (91.2%)
mDoR,月	未成熟
mPFS,月	未成熟
MRD阴性***, No. (%)	73 (100%)
≥ 3级CRS, No. (%)	7 (6.9%)
≥ 3级神经毒性, No. (%)	0
治疗相关死亡, No.	1

1. Chen W, et al. EHA 2024. 2024 Jun; Oral presentation S209

CARSGEN THERAPEUTICS Confidential Copyrights reserved by CARsgen

*双耐药为：使用了任一蛋白酶体抑制剂药物+任一免疫调节剂药物

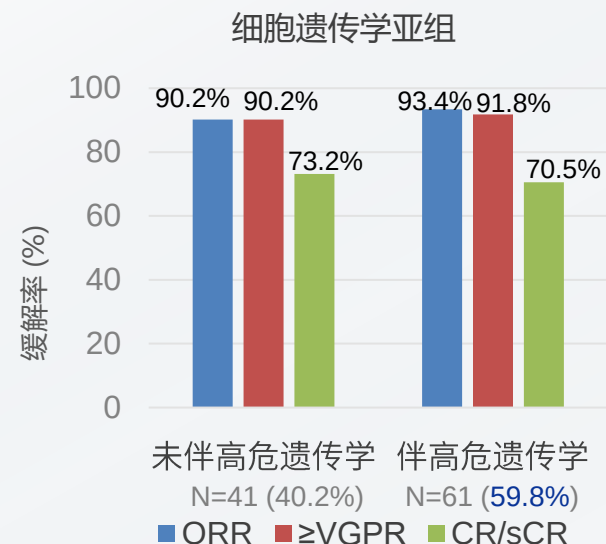
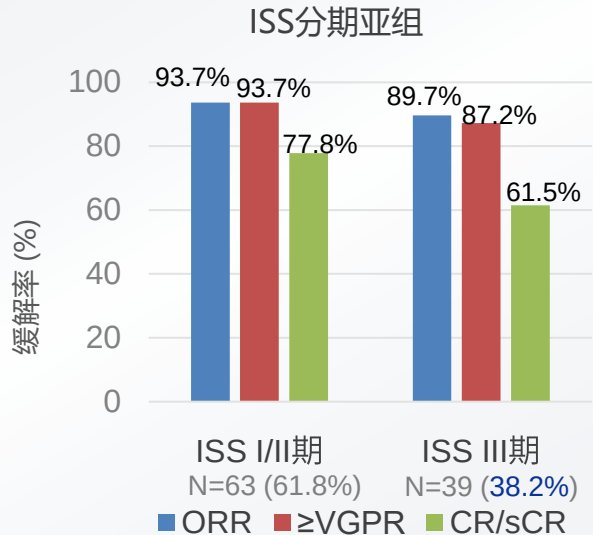
**三耐药为：使用了任一蛋白酶体抑制剂药物+任一免疫调节剂药物+任一抗CD38药物

*** 在达到CR/sCR的患者中

缩写：国际分期系统 (ISS)、总缓解率 (ORR)、完全缓解 (CR)、严格意义上的完全缓解 (sCR)、非常好的部分缓解 (VGPR)、中位缓解持续时间 (mDoR)、中位无进展生存期 (mPFS)、微小残留病灶 (MRD)、细胞因子释放综合征 (CRS)

7

泽沃基奥仑赛注射液：突出的有效性和可控的安全性



长生存，深缓解

泽沃基奥仑赛治疗R/R MM具有更突出的临床获益：

◆ 基线差

BCMA CAR-T产品的临床疗效通常会受ISS III期和高危细胞遗传学的影响。尽管泽沃基奥仑赛关键II期研究纳入较高比例的ISS III期和伴高危细胞遗传学的患者，其依旧显示出具有竞争力的有效性（如左图所示）。

◆ 疗效优

- IIT研究¹: ORR为87.5%，sCR/CR率79.2%
- I期研究²: **2年OS率为100%，3年OS率为92.9%**
- II期研究^{3,4}: ORR为92.2%，**预估的30个月OS率为87.7%**（CR/sCR患者）

缩写：国际分期系统（ISS）、复发/难治性多发性骨髓瘤（R/R MM）、总缓解率（ORR）、完全缓解（CR）、严格意义上的完全缓解（sCR）、非常好的部分缓解（VGPR）、总生存期（OS）、严重不良事件（SAE）

高质量，安全可耐受

泽沃基奥仑赛安全性更高，SAE发生率较低

◆ IIT、I期、II期研究

- ≥3级CRS发生率分别为0%、0%、6.9%
- ≥3级以上神经毒性发生率分别为4.2%、0%、0%
- 治疗相关的死亡发生率分别为0%、0%、1%
- ◆ **≥3级感染发生率及持续血液学毒性更低**
- ≥3级感染发生率相对更低
- ≥3级持续超过30天血细胞计数降低发生明显更低

1. Yang M, et al. *Haematologica*. 2022 Aug 1;107(8):1960-1965
2. Fu C, et al. ASH 2023. 2023 Dec; Poster #4845
3. Chen W, et al. EHA 2024. 2024 Jun; Oral presentation S209
4. Chen W, et al. [poster]. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 4762

CT071: 基于CARcelerate®平台生产的、差异化的GPRC5D CAR-T



产品

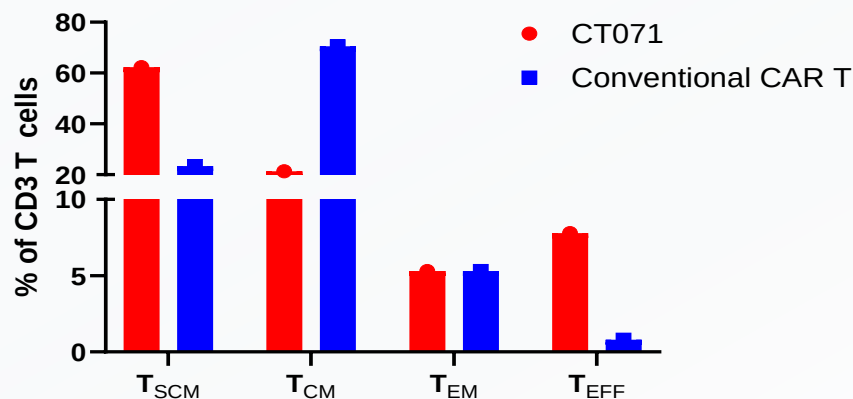
- 靶向GPRC5D的全人源单链抗体 (scFV)
- 用于治疗复发/难治多发性骨髓瘤 (R/R MM) 或复发/难治原发性浆细胞白血病 (R/R pPCL)
- 专有的CARcelerate®技术平台

生产时间:

 CARcelerate®: ~30小时

 传统平台: >7天

T cells phenotype



更年轻、
更健康、
可能更有效的
CAR-T

临床开发进度



- 中国研究者发起的针对R/R MM和PCL的临床试验(NCT05838131) **正在进行中**
- 中国研究者发起的针对新诊断的多发性骨髓瘤 (NDMM) 的临床试验(NCT06407947) **正在进行中**



- **已获得IND许可**: 针对R/R MM 或 R/R pPCL

CT071: 患者基线特征



患者特征	0.1×10 ⁶ cells/kg (n=8)	0.3×10 ⁶ cells/kg (n=9)	所有患者 (n=17)
R-ISS疾病分期, No. (%)			
II	4 (50.0)	8 (88.9)	12 (70.6)
III	4 (50.0)	0	4 (23.5)
ECOG PS, No. (%)			
1	4 (50.0)	5 (55.6)	9 (52.9)
2	1 (12.5)	0	1 (5.9)
髓外疾病 ^a , No. (%)	2 (25.0)	2 (22.2)	4 (23.5)
高危细胞遗传学, No. (%)	6 (75.0)	6 (66.7)	12 (70.6)
中位治疗线数 (范围)	4 (1, 12)	5 (3, 7)	5 (1, 12)
既往CAR-T治疗, No. (%)	2 (25.0)	2 (22.2)	4 (23.5)
既往ASCT治疗, No. (%)	2 (25.0)	7 (77.8)	9 (52.9)
双耐药 ^b , No. (%)	7 (87.5)	9 (100)	16 (94.1)
三耐药 ^c , No. (%)	4 (50.0)	7 (77.8)	11 (64.7)

a) 定义为髓外浆细胞瘤和骨旁浆细胞瘤；b) 双耐药：一种或多种蛋白酶体抑制剂，一种或多种免疫调节药物；c) 三耐药：一种或多种蛋白酶体抑制剂，一种或多种免疫调节药物，一种或多种抗 CD38 抗体。
缩写：R-ISS，修订的国际分期系统；ASCT，自体干细胞移植。

*数据截止日期：2024年6月21日

1. Du J, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 3451

CT071具备良好的安全性， 能实现快速和深度缓解



	0.1×10 ⁶ cells/kg (n=8)	0.3×10 ⁶ cells/kg (n=9)	All Patients (n=17)
ORR, No. (%)	8 (100)	8 (88.9)	16 (94.1)
CR/sCR率, No. (%)	5 (62.5)	4 (44.4)	9 (52.9)
VGPR或更好率, No. (%)	5 (62.5)	5 (55.6)	10 (58.8)
中位达到CR或更好时间 (范围), 月	1 (1.0, 1.1)	1.9 (1.0, 4.3)	1 (1.0, 4.3)
所有患者中MRD阴性(<10 ⁻⁶), No. (%)	8 (100)	7 (77.8)	15 (88.2)
CR/sCR患者中MRD阴性(<10 ⁻⁶)*, No. (%)	5 (100)	4 (100)	9 (100)
CRS, No. (%)	6 (75.0)	5 (55.6)	11 (64.7)
Grade 1, No. (%)	5 (62.5)	3 (33.3)	8 (47.1)
Grade 2, No. (%)	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (17.6)
ICANS, No. (%)	0	0	0
荨麻疹, No. (%)	4 (50.0)	0	4 (23.5)
皮疹, No. (%)	0	1 (11.1)	1 (5.9)
AE导致的死亡, No. (%)	0	0	0

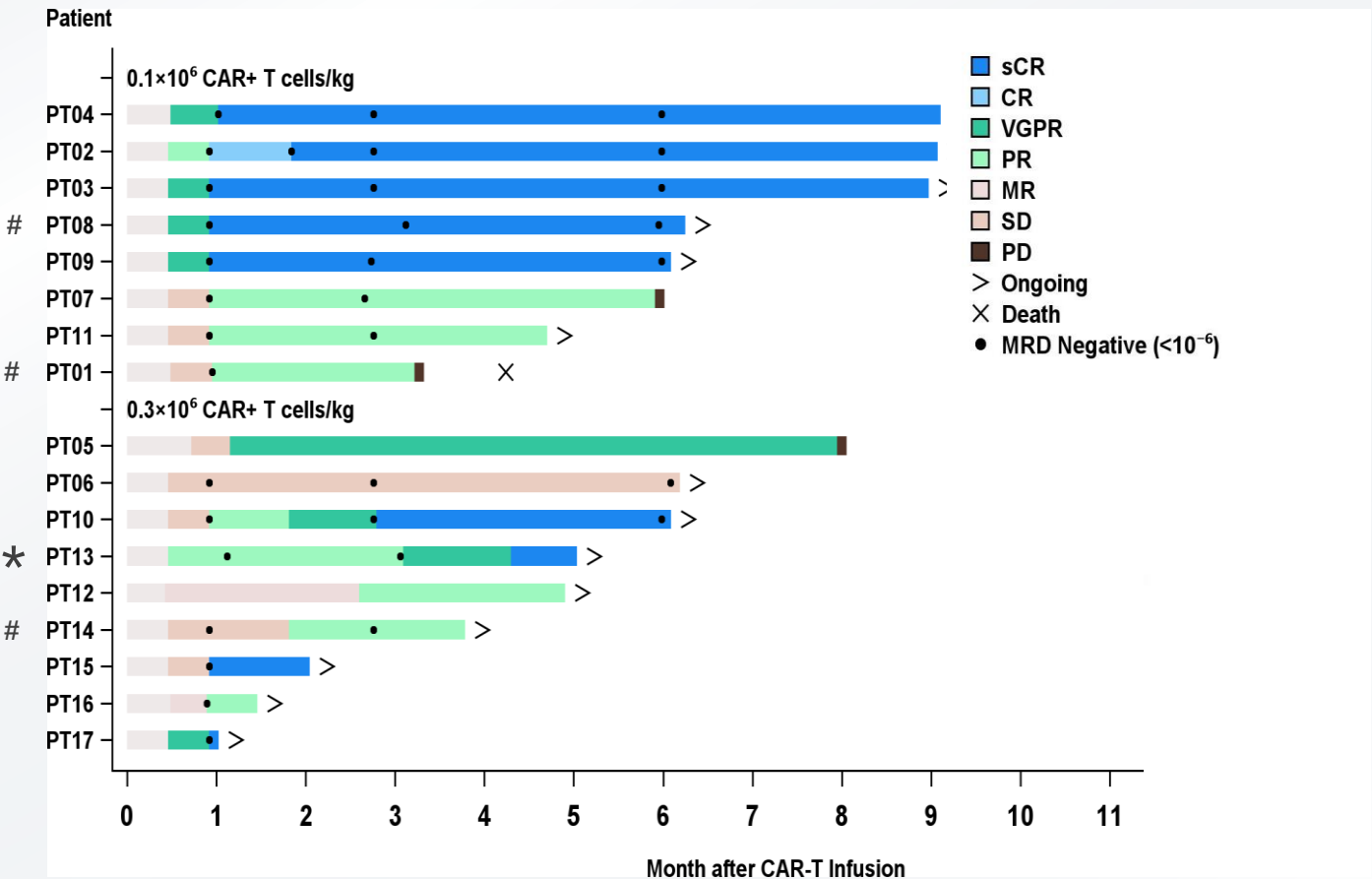
缩写：严格意义上的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）、客观缓解率（ORR）、微小残留病灶（MRD）、不良事件（AE）、细胞因子释放综合征（CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）

* 百分比根据 CR/sCR 患者（n=9）计算。

*数据截止日期：2024年6月21日

1. Du J, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 3451

CT071：快速且持久的缓解



- 有 7 名患者在第 4 周时获得了CR或sCR。
- 既往接受过 BCMA 或 BCMA/CD19 CAR-T 治疗的 4 例患者均获得了应答（2 例 sCR，2 例PR）。
- 一名病情稳定（SD）的患者显示，大块EMD（基线为125 mm×99 mm）肿瘤持续缩小，第26周时缩小了38.2%，血清M蛋白比基线下降了93.0%。

* 既往接受过BCMA CAR-T治疗。
既往接受过BCMA/CD19 CAR-T治疗。



治疗实体瘤的自体CAR-T产品

针对Claudin18.2阳性肿瘤，解决广大患者未被满足的医疗需求

  胃癌 新发病例数 ~2.6万 ¹ • 可手术切除例数 ~1.0万 死亡例数 ~1.1万 ¹ 晚期胃癌的5年生存率为5-20%; 胃癌（3线+）客观缓解率为4.5%，中位无进展生存期<2个月，中位总生存期<6个月 (TAGS研究) ²	 新发病例数 ~35.9万 ¹ • 可手术切除例数 ~30.0万 死亡例数 ~26.0万 ¹
 胰腺癌 新发病例数 ~6.0万 ¹ 死亡例数 ~4.9万 ¹ 胰腺癌5年生存率约为10%; 胰腺癌（2线+）无有效的标准治疗方法	 新发病例数 ~11.9万 ¹ 死亡例数 ~10.6万 ¹

1. International Agency for Research on Cancer. Population factsheets. 2022

2. Shitara K, et al. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1437-1448

科济自主研发的Claudin18.2 IHC检测试剂盒

Claudin18.2 IHC检测试剂盒，具有高灵敏度

胃癌



中高表达($\geq 2+$, $\geq 40\%$)

68%

胰腺癌



中高表达($\geq 2+$, $\geq 40\%$)

55%

胆管癌



中高表达($\geq 2+$, $\geq 40\%$)

25%

舒瑞基奥仑赛注射液: 全球潜在同类首创治疗Claudin18.2阳性实体瘤CAR-T



产品 	资格认定 	临床开发计划 
优化的scFv，提高了CAR-T细胞的稳定性和结合亲和力，有助于提高CAR-T细胞的疗效和安全性¹	- FDA授予的再生医学先进疗法认定 - FDA授予的孤儿药称号	 - 胃癌（3线+）中国确证性II期临床试验：已完成入组，取得阳性结果；预计将于2025年上半年递交新药上市申请 - 胰腺癌辅助治疗中国I期临床试验：正在进行中 - 胃癌辅助治疗中国I期临床试验：正在启动中
创新的FNC（传统清淋方案+ 低剂量白蛋白结合型紫杉醇）预处理方案，增强CAR-T细胞的渗透和抗肿瘤效果	合作 与美德纳公司（Nasdaq: MRNA）已启动了一项合作协议，以研究CT041与美德纳的试验性Claudin18.2 mRNA癌症疫苗的组合效果。	临床探索扩展： - 其他Claudin18.2表达阳性肿瘤 - 早线治疗

1. Jiang H, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(4):409-418

舒瑞基奥仑赛注射液中美临床试验数据



	中国研究者发起的临床试验 (NCT03874897) ^{1,2}	中国Ib/II期临床试验 (NCT04581473) ³	美国1b期临床试验 (NCT04404595) ⁴	
样本量, No.	51 GC/GEJ*	14 GC/GEJ	7 GC/GEJ	12 PC
中位随访时间, 月	32.4*	8.8	8.9	
ORR	54.9%*	57.1%	42.9%	16.7%
mPFS, 月	5.8**	5.6	5.7	2.7
mDoR, 月	6.4*	未发表	6.9	3.4
mOS, 月	9.0**	10.8	8.9	8.9
≥ 3级CRS, No.	0	1***	0	2
≥ 3级ICANS, No.	0	0	0	
治疗相关死亡, No.	0	0	0	
*51例基线有靶病灶的GC/GEJ患者接受了舒瑞基奥仑赛注射液单药治疗 **59例GC/GEJ患者接受了舒瑞基奥仑赛注射液单药治疗 ***1例患者发生的CRS与患者自身的疾病负担（胃癌的肺转移）相关，且在使用糖皮质激素治疗后完全恢复				

缩写：胃癌/食管胃结合部腺癌（GC/GEJ）、胰腺癌（PC）、客观缓解率（ORR）、中位无进展生存期（mPFS）、中位缓解持续时间（mDoR）、中位总生存期（mOS）、细胞因子释放综合征（CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）

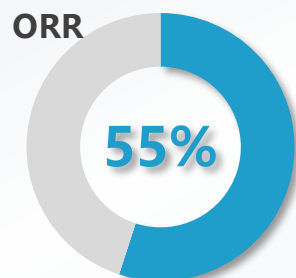
1. Qi C, et al. 2024 ASCO Abstract #2501

2. Qi C, et al. *Nat Med* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03037-z2>

3. Qi C, et. al. ASCO 2022. 2022 Jun; Abstract #4017

4. Botta G, et. al. ASCO GI 2024. 2024 Jan; Abstract #356

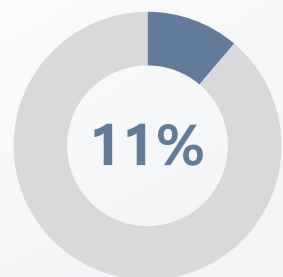
舒瑞基奥仑赛注射液在3线以上胃癌治疗中的突破性疗效



CT041

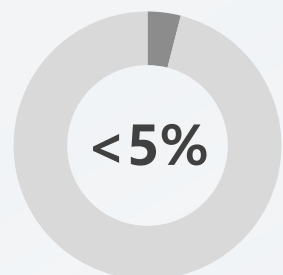
mPFS | mOS (月)

5.8 | 9.0



免疫治疗

1.6 | 5.2

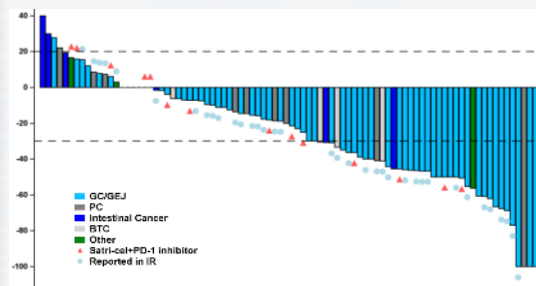


化疗、靶向

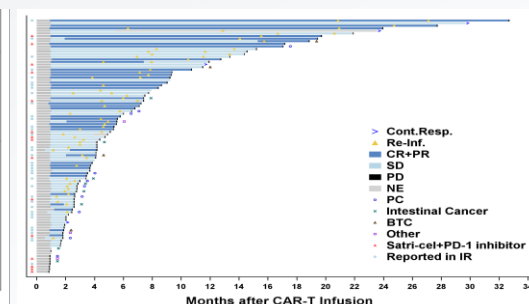
<2 | <6

多次国际大会口头报道并全文发表于顶级期刊

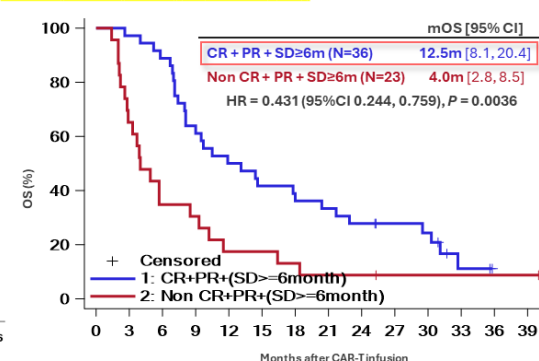
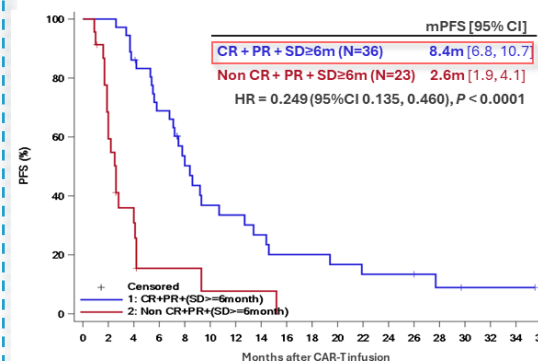
nature medicine ARTICLES
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-0800-8>
 OPEN
 Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results



nature medicine Article
<https://doi.org/10.1038/s41591-024-03037-z>
 Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial final results



KM Plot of PFS / OS in GC/GEJ Pts with Monotherapy [Clinical Benefit Group (CR+PR+SD≥6m) Vs Non-CB Group]



1. Qi C, et. al. *Nat Med*. 2022 Jun;28(6):1189-1198.
2. Qi C, et. al. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2224-2234.

舒瑞基奥仑赛注射液：胃癌早线治疗拓展



在更早线或更早的疾病阶段展现出巨大的临床价值，为更广泛的患者群体提供更好的治愈机会

更易触达肿瘤

- 低疾病负担与低侵袭性
- 更易渗透组织

免疫系统条件更佳

- T细胞质量更好
- 可能产生更持久的缓解



更好的耐受性

- 程度更轻的CRS
- 良好的造血功能和终末器官功能

有利的肿瘤微环境 (TME)

- 细胞外基质 (ECM) 和正常成纤维细胞未受到抗肿瘤疗法的影响

肝癌：全球第三大癌症死亡病因

2022年肝癌在美国和中国的流行病学数据¹



肝癌五年生存率

	全球 ²	美国 ³	中国 ⁴
肝癌	18%	20%	12%

1. International Agency for Research on Cancer. Population factsheets. 2022

2. Lin L, et al. *Liver Cancer*. 2020 Sep;9(5):563-582

3. 2022 American Cancer Society medical information

4. Zheng R, et al. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2018 Dec;30(6):571-579

CT011：全球同类首创的GPC3自体CAR-T，肝细胞癌治疗潜力得到初步验证



GPC3：高表达和高特异性

- GPC3在大约75%的肝细胞癌（HCC）中表达过高，并与疾病预后不良相关。

科济 IHC 检测GPC3表达

在肝细胞癌患者中的表达*：

70.7%

- 此外，GPC3在其他癌症类型中也有过表达，例如超过60%的肺鳞状细胞癌（SCC）。

CT011

CT011是一种用于治疗肝细胞癌的自体GPC3 CAR-T细胞候选产品。

临床开发情况

- I期临床试验 **已完成**
- 针对手术切除后出现复发风险的GPC3阳性的IIIa期肝细胞癌的I期临床试验 **正在进行中**

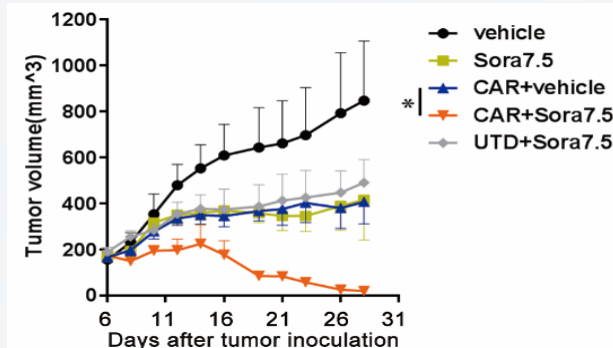
*科济药业内部数据

GPC3 CAR-T与小分子药物联用治疗肝细胞癌：在《Molecular Therapy》首次发表

> Mol Ther. 2019 Aug 7;27(8):1483-1494. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.04.020. Epub 2019 Apr 29.

Combined Antitumor Effects of Sorafenib and GPC3-CAR T Cells in Mouse Models of Hepatocellular Carcinoma

Xiuqi Wu¹, Hong Luo², Bizhi Shi¹, Shengmeng Di¹, Ruixin Sun¹, Jingwen Su¹, Ying Liu¹, Hua Li¹, Hua Jiang³, Zonghai Li⁴



Molecular Therapy Commentary

Alliance of the Titans: An Effective Combination of a TKI with CAR T Cells

Andras Heczey¹

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.07.008>



TYPE Case Report
PUBLISHED 17 August 2022
DOI 10.3389/fimmu.2022.963031

Long term complete response of advanced hepatocellular carcinoma to glypican-3 specific chimeric antigen receptor T-Cells plus sorafenib, a case report

截至2021年12月（文章发布时的最后随访），完全缓解状态已超过24个月，并持续维持。



（摄于2023年6月）

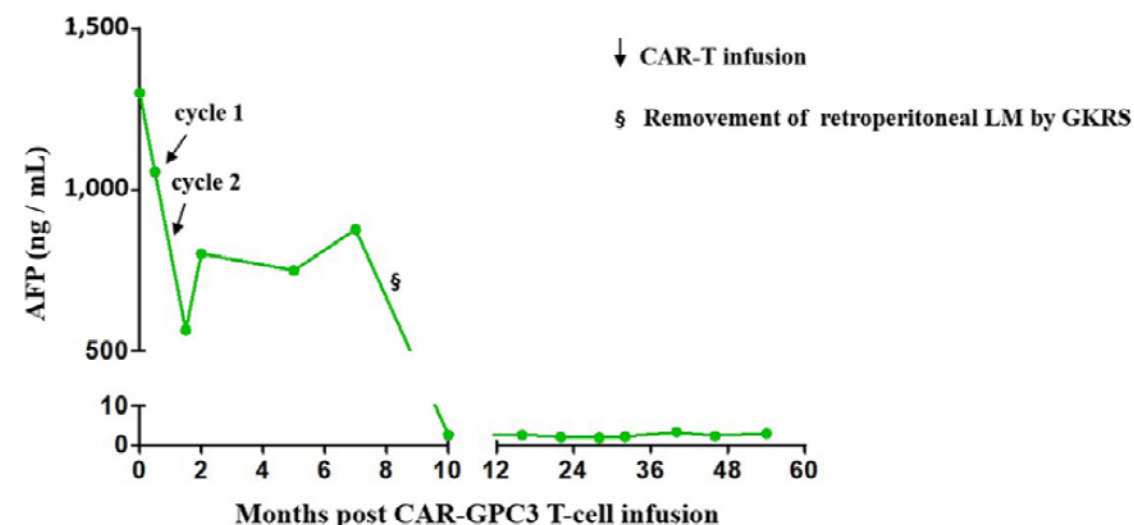
1. Wu X, Mol Ther. 2019 Aug 7;27(8):1483-1494

局部治疗结合GPC3 CAR-T治疗肝细胞癌案例：在《Cancer Communications》作为封面文章发表，已逾7年无病生存



2名患者在最近一次随访（2023年9月4日）时，仍处于无癌状态

- 其中1名被诊断为肝细胞癌Ib期的54岁男性
- 肝内多发病灶伴下腔静脉癌栓及腹膜后淋巴结转移
- 曾接受过肿瘤切除术、经动脉化疗栓塞治疗、介入性消融治疗和伽马刀放疗



缩写：经动脉化疗栓塞治疗（TACE）、介入性消融治疗（MWA）、伽玛刀治疗（GKRS）、甲胎蛋白（AFP）



通用型CAR-T平台及管线产品

通用型 CAR-T 与自体 CAR-T 之间的现有疗效差距



治疗和结果	通用型BCMA CAR-T			自体 BCMA CAR-T cilta-cel 0.5-1×10 ⁶ cells/kg, N=97 ³
	ALLO-715 3.2×10 ⁸ cells, N=24 ¹	P-BCMA-ALLO1 ² 所有组**: 0.25-6×10 ⁶ cells/kg, N=72	C组**:2×10 ⁶ 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/m²/天 + 氟达拉滨30 mg/m²/天）剂量为2 × 10⁶，B组（环磷酰胺1000 mg/m²/天 + 氟达拉滨30 mg/m²/天）剂量为2 × 10⁶，S组（环磷酰胺300 mg/m²/天 + 氟达拉滨30 mg/m²/天）剂量范围为0.25-6 × 10⁶，A组（环磷酰胺500 mg/m²/天 + 氟达拉滨30 mg/m²/天）剂量为2 × 10⁶
***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。

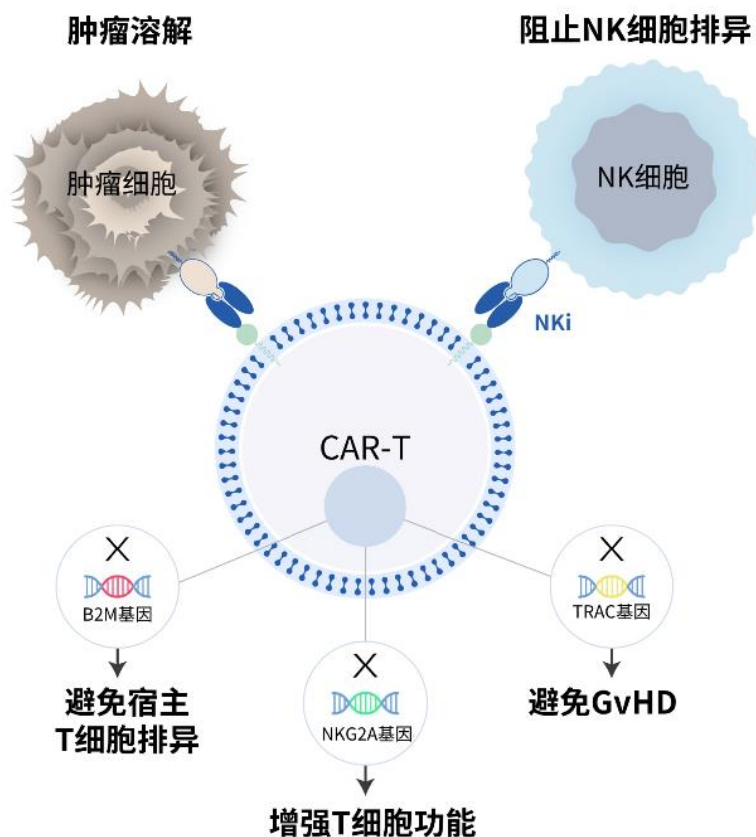
自体 and 通用型 BCMA CAR-T 在 多发性骨髓瘤患者中的应用			
	通用型CAR-T ALLO-715 UNIVERSAL Phase I ^{1*}	自体CAR-T cilta-cel CARTITUDE-1 ²	自体CAR-T 赛恺泽 [®] LUMMICAR-1 Phase 1 ³
中位 C _{max} (copies/ug gDNA)	6,419*	47,806	202,543
清淋方案	- 氟达拉滨: 30 mg m²*3天; - 环磷酰胺: 300 mg m²*3天; - ALLO-647 mAb^{**}: 13mg/20mg/30mg*3天	- 氟达拉滨: 30 mg m²*3天; - 环磷酰胺: 300 mg m²*3天;	- 氟达拉滨: 25 mg m²*3天; - 环磷酰胺: 300 mg m²*3天

*所有接受3.2 x10⁸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

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

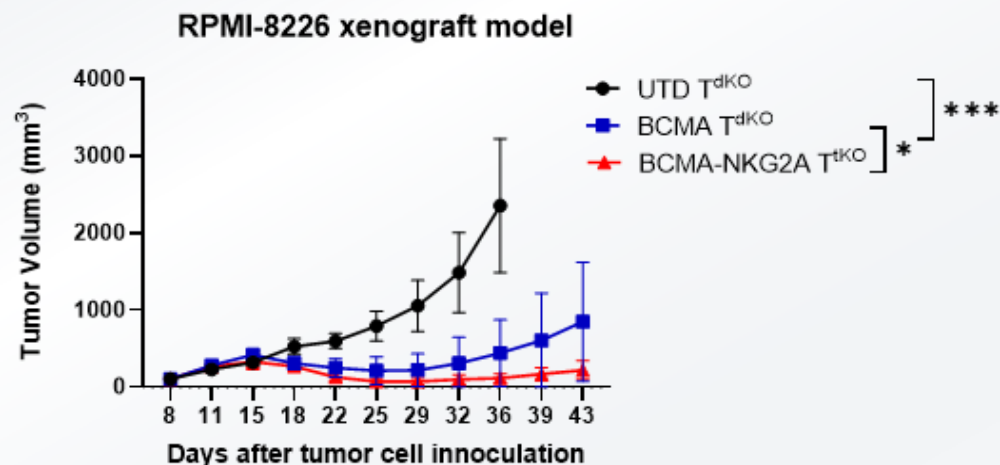
THANK-uCAR®更好地解决HvGR

- Anti-NKG2A CAR (NKi) 可以帮助杀伤激活的NK细胞，从而降低NK细胞对通用型CAR-T细胞的杀伤
- NK细胞可以作为通用型CAR-T细胞的“饲养细胞”，从而增强通用型CAR-T细胞的扩增
- NKG2A敲除，可以进一步增强T细胞功能

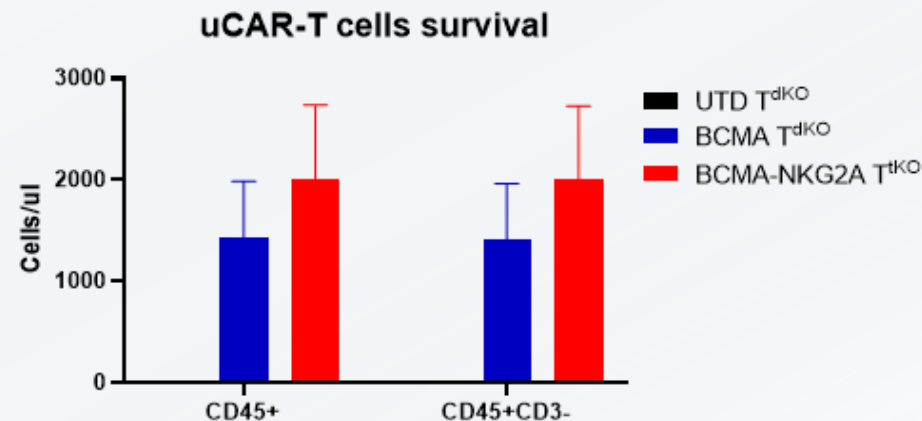
通用型CAR-T管线布局

- CT0590 - 用于治疗R/R MM及R/R PCL (病人入组结束)
- CT059X - 用于治疗R/R MM和R/R PCL
- KJ-C2219 - 用于治疗血液肿瘤 (已启动针对复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤IIT)；预计2025年上半年启动自免IIT
- KJ-C2320 - 用于治疗AML (已启动IIT)
- KJ-C2114 - 用于治疗实体瘤，预计2025年上半年启动IIT
- KJ-C2526 - 用于治疗AML、其他恶性肿瘤、抗衰老

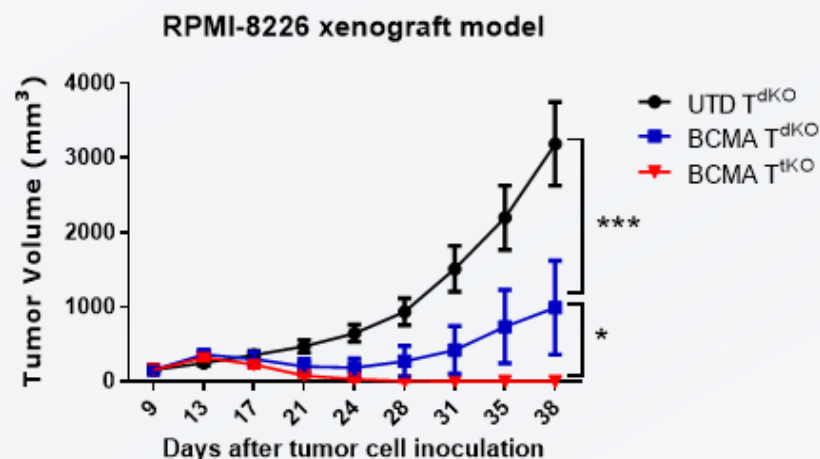
在无NK存在时，NKG2A敲除的通用型CAR-T细胞有更强的体内抗肿瘤活性



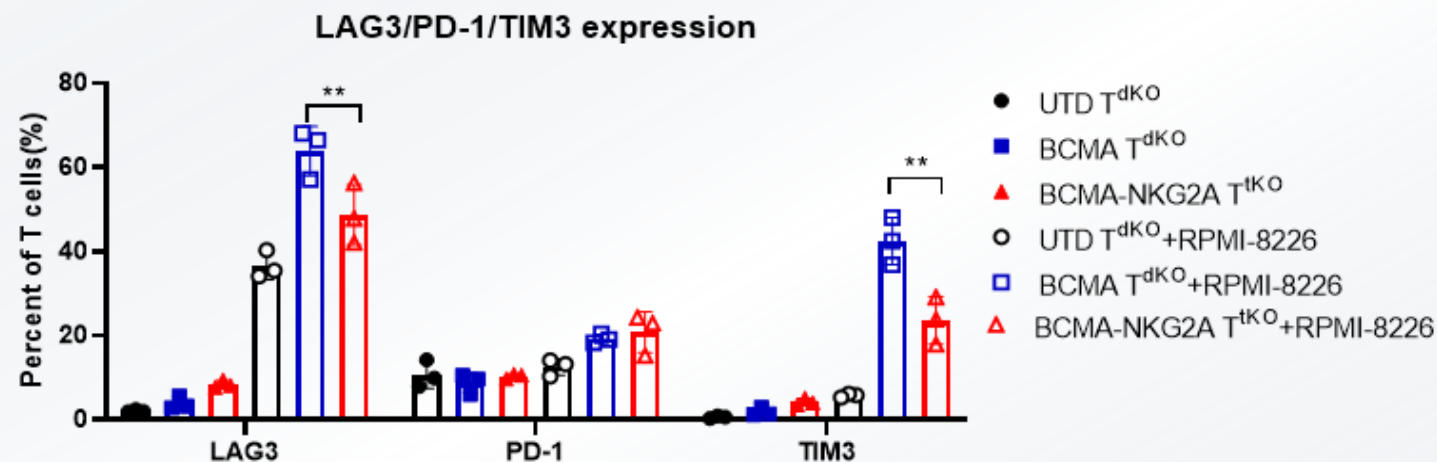
NKG2A/BCMA双靶三敲有更好疗效



双靶三敲通用型CAR-T，体内存活更多

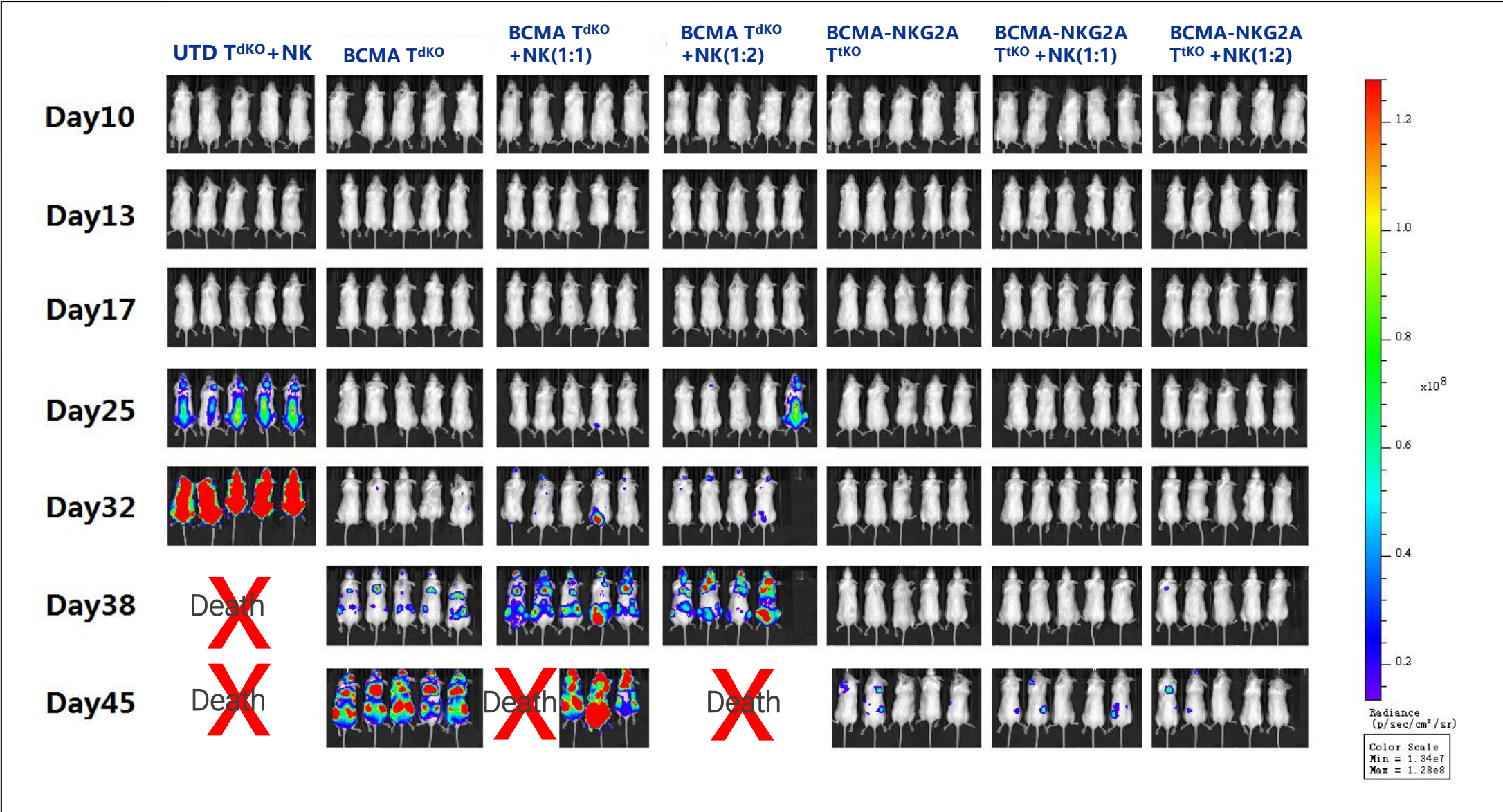


BCMA单靶三敲也有更好疗效



双靶三敲通用型CAR-T，LAG3/TIM3的表达更低

在NK存在时，CT0590具有更强的小鼠体内抗肿瘤能力



CT0590: IIT试验设计



一项在中国进行的开放标签、单臂、一期、首次人体试验（NCT05066022）。

关键入组标准

- 18-75岁
- 既往接受过3种及以上（包括至少一种蛋白酶抑制剂（PI）和一种免疫调节剂（IMiD））的复发/难治性多发性骨髓瘤（RRMM）患者
- 病情稳定，在接受至少一种蛋白酶体抑制剂或一种 IMiD 治疗后复发或病情进展；在最近一次治疗后 12 个月内复发
- 或未能达到至少最低应答
- 或最近一次治疗后 60 天内病情进展
- ECOG 0-1

主要终点

- 安全性和耐受性

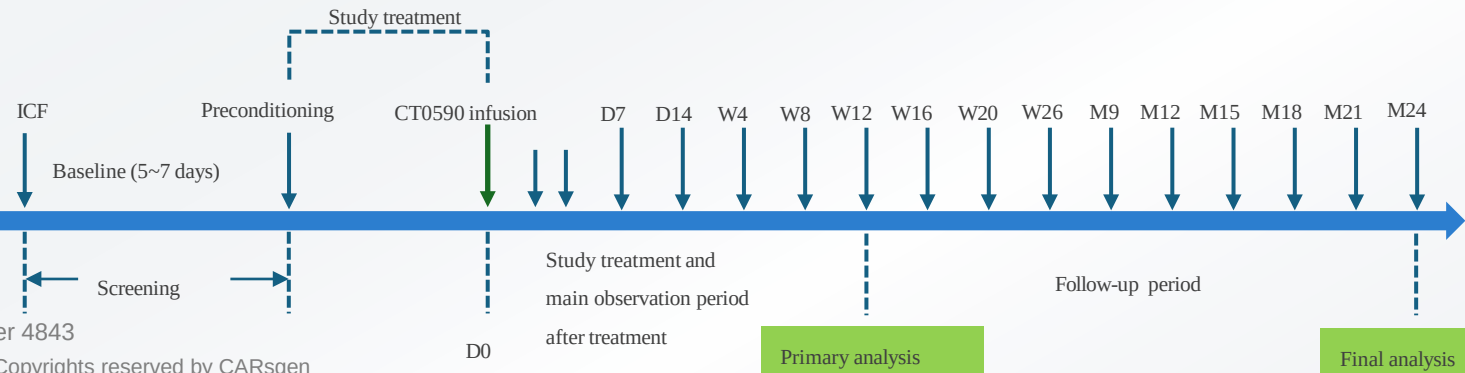
次要终点

- 药代动力学
- 初步有效性

清淋方案

- F: 氟达拉滨 (30mg/m²/天 × 3天)
- C: 环磷酰胺 (500 mg/m²/天 × 3天)

i3+3 设计;
剂量: 50×10⁶, 150×10⁶, 300×10⁶, 450×10⁶ CT0590 细胞;
受试者可以再次回输。



1. Fu C, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 4843

CT0590：患者基线特征和临床试验结果



患者 (适应证)	高危细胞遗传学 Y/N	ISS 分期	既往治 疗线数	对 PI/IMiD 的耐受率*	基线水平时 NKG2A 在NK细胞中的表 达率	最佳总体缓 解	DoR (月)	TTR (月)	CAR基因最高 拷贝数 (copies/μg gDNA)
PT 1 (MM) PT 1-reinf (MM)	Y	I	2	1	23	SD	NA	NA	BLQ 5102
PT 2 (MM)	Y	I	2	2	38	sCR	23	1.1	482,749
PT 3 (MM)	Y	III	3	2	12	SD	NA	NA	BLQ
PT 4 (MM) PT 4-reinf (MM)	Y	III	3	2	NA	PR PR	4 6.9	2.3 2.4	BLQ
#PT 5 (pPCL)	N	NA	3	2	46	sCR	20	1.2	280,863

#这位患者是在同情使用的情况下进行用药的。
* “2” 表示双重类别的耐受性（对蛋白酶体抑制剂PI和免疫调节剂IMiD）， “1” 表示PT1患者对蛋白酶体抑制剂PI耐受。

- 截至2024年4月22日，共入组了5名患者，其中80%的患者伴随高危细胞遗传学，2名患者骨髓中浆细胞比例 > 60%。这两名患者均达到严格意义上的完全缓解，**DoR ≥ 20个月**，CAR拷贝数≥20万。
- 自体BCMA CAR-T产品 cilta-cel的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**。

缩写：缓解持续时间（DoR）、起效时间（TTR）、多发性骨髓瘤（MM）、原发性浆细胞白血病（pPCL）、疾病稳定（SD）、严格意义上的完全缓解（sCR）、部分缓解（PR）

CT0590具有可控的安全性



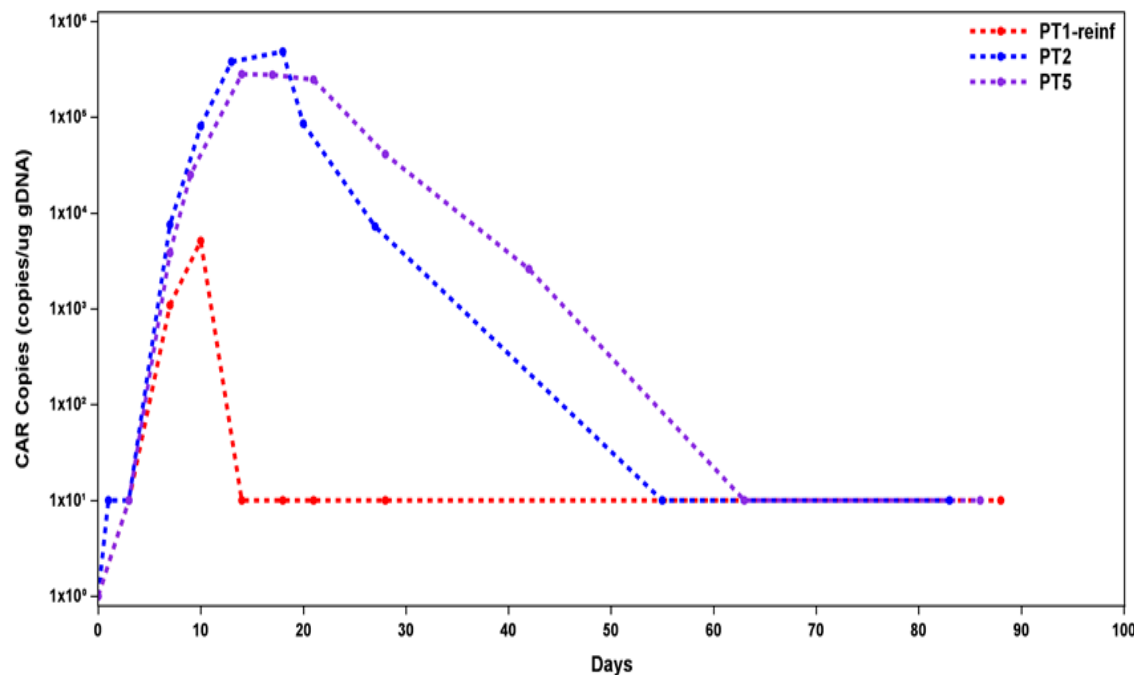
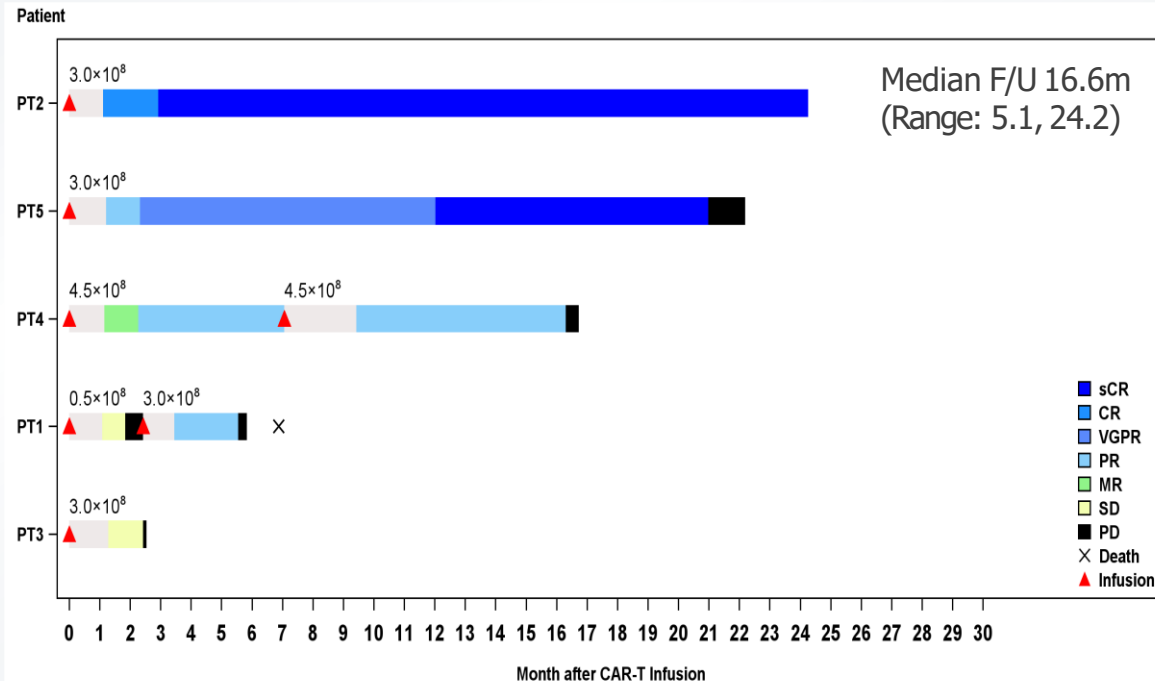
	患者人数, n (%)
SAEs	1 (20.0)
治疗相关的TEAEs	4 (80.0)
SAE	0
CRS	2 (40.0)
ICANS	0
GvHD	0
导致停药的AEs	0
导致死亡的AEs	0
DLT	0

- 共有两名患者经历了CRS：
 - ✓ 一名患者为1级，另一名患者为2级，**无**3级及以上CRS；
 - ✓ 发病时间为输注后8-10天；
 - ✓ 持续时间为3-4天。
- 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（DLT），**无**因不良事件（AE）导致的停药，**无**因不良事件导致的死亡。

1. Fu C, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 4843

缩写：严重不良事件（SAE）、治疗中出现的不良事件（TEAE）、细胞因子释放综合征（CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）、移植物抗宿主病（GvHD）、剂量限制性毒性（DLT）

CT0590诱导深度且持久的反应



- 有3例确认客观缓解，有2例患者达到严格意义上的完全缓解，1例患者达到部分缓解，1例患者已达到部分缓解，然而因Covid-19未确认客观缓解。
- 5名患者中有3名可以检测到CAR拷贝：
 - ✓ 患者2在数据截止时仍处于缓解状态（持续反应时间> 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，达到了严格意义上的完全缓解，并在缓解状态中持续了20个月，在输注后第15天达到CAR拷贝数峰值（**280,863 copies/μg gDNA**）。
 - ✓ 达到严格意义上的完全缓解的两名患者基线时骨髓中浆细胞比例均≥80%。
 - ✓ 第8周后，所有患者均未检测到CAR拷贝。

1. Fu C, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 4843

CT0590治疗多发性骨髓瘤案例

患者情况

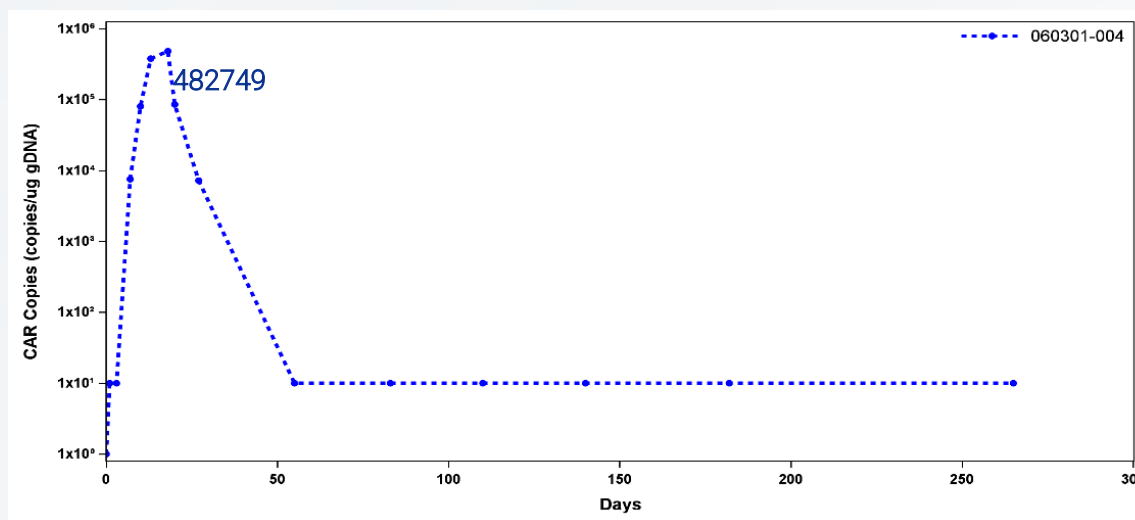
- 一名被诊断为多发性骨髓瘤的71岁男性
- 双耐药，骨髓中浆细胞比例为94.5%
- 既往治疗线数为2线，接受过3种方案治疗
- 接受了 3×10^8 的CT0590 CAR-T细胞输注

安全性

- 1级细胞因子释放综合征
- 第 12 天出现 3 级治疗相关感染（肺炎），已完全康复
- 没有观察到免疫效应细胞相关神经毒性综合征

有效性

- 第12周后达到严格意义上的完全缓解，缓解持续时间已经达到23个月（仍在持续中）



CT0590治疗原发性浆细胞白血病案例



患者情况

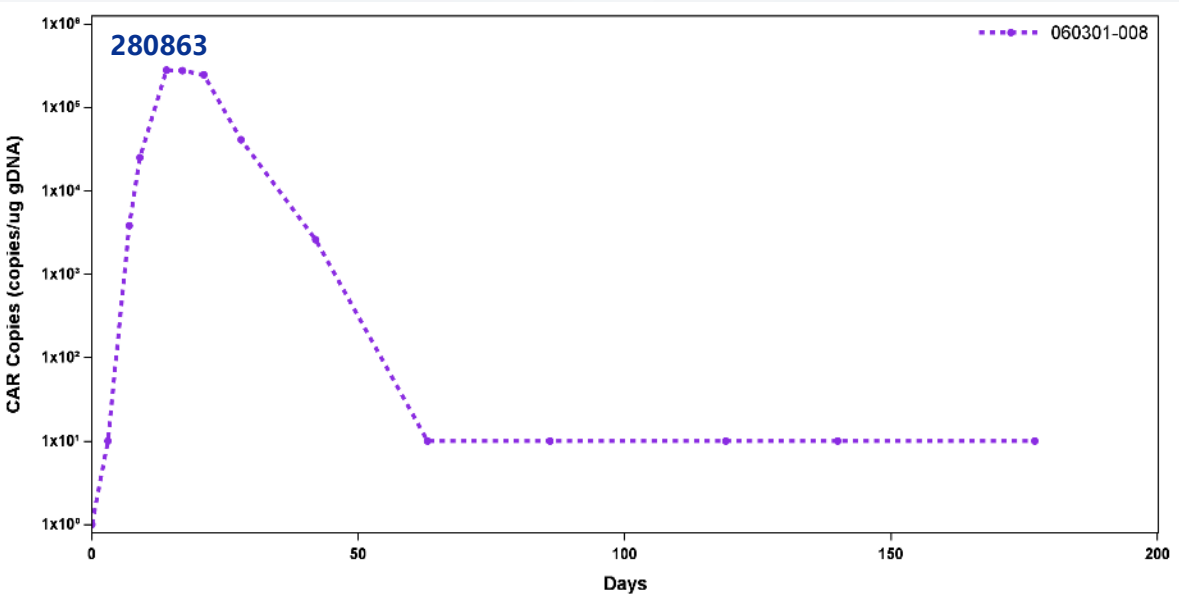
- 一名被诊断为原发性浆细胞白血病的52岁男性
- 双耐药
- 既往治疗线数为3线，接受过3种方案治疗，曾接受过自体造血干细胞移植
- 接受了 3×10^8 的CT0590 CAR-T细胞输注

安全性

- 1级细胞因子释放综合征
- 1级感染（肺炎）且与治疗无关
- 没有观察到免疫效应细胞相关神经毒性综合征

有效性

- 严格意义上的完全缓解，缓解持续时间达到20个月。
- 缓解持续时间已远超（至少2倍）目前已披露的使用自体BCMA CAR-T 治疗浆细胞白血病的数据。



最佳总体缓解	缓解持续时间	参考文献
1 VGPR	117天 (PFS)	Li, C, et al. Clin Transl Med. 2021;11(3):e346.
1 CR	307天(PFS)	Li, C, et al. Clin Transl Med. 2021;11(3):e346.
1 sCR	7个月 (DoR)	Deng J, et al. Front Oncol. 2022; 12: 901266.

既往报道自体BCMA CAR-T治疗浆细胞白血病，缓解持续时间都短于10个月。

缩写：非常好的部分缓解（VGPR）、完全缓解（CR）、严格意义上的完全缓解（sCR）、无进展生存期（PFS）、缓解持续时间（DoR）

1. Fu C, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 4843

CT0590的疗效可能受到NKG2A表达水平的影响



- 有4名患者的基线 NKG2A 数据可供分析。
- 达到严格意义上的完全缓解（sCR）的两名患者，即患者2和患者5，在 NK 细胞上的 NKG2A 表达水平相对较高，分别为38%和46%。
- 在 NKG2A 表达水平较低的 NK 细胞存在的情况下，体外观察到 CT0590 CAR-T 细胞的扩增相对较弱（此处未显示数据）。
- NK 细胞上的基线 NKG2A 表达水平可能与 CT0590 的治疗效果有关。

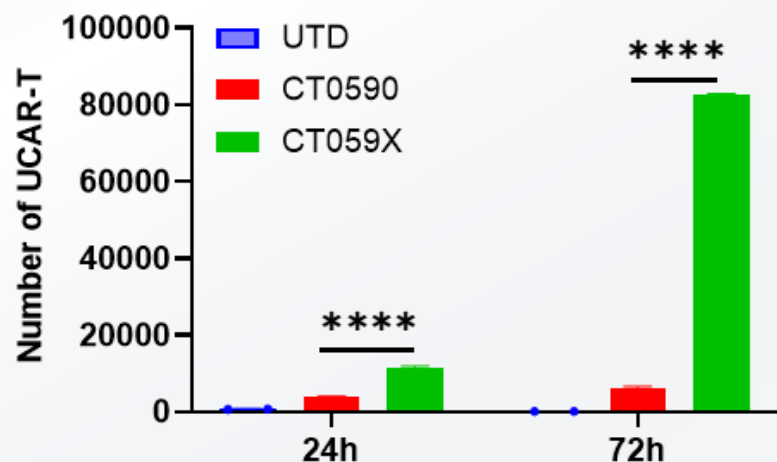
患者 (适应证)	剂量 (细胞)	NK 细胞上的基 线NKG2A表达 水平	最佳总体缓 解
PT 1 (MM)	50×10 ⁶	23	SD
PT 1-reinf (MM)	300×10 ⁶		
PT 2 (MM)	300×10 ⁶	38	sCR
PT 3 (MM)	300×10 ⁶	12	SD
PT 4 (MM)	450×10 ⁶	NA	PR
PT 4-reinf (MM)	450×10 ⁶		PR
PT 5 (pPCL)	300×10⁶	46	sCR

1. Fu C, et al. 2024 ASH. 2024 Dec; Poster 4843

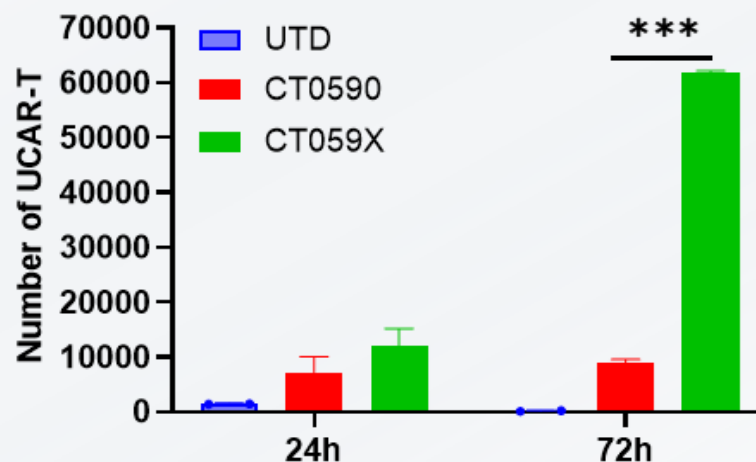
缩写：研究者发起的临床试验（IIT）、多发性骨髓瘤（MM）、原发性浆细胞白血病（pPCL）、疾病稳定（SD）、严格意义上的完全缓解（sCR）、部分缓解（PR）

为了解决NKG2A表达水平对疗效的影响，我们开发了THANK-u Plus平台
在不同NKG2A表达水平的NK存在下，THANK-u Plus可持续扩增，并且扩增水平显著提升

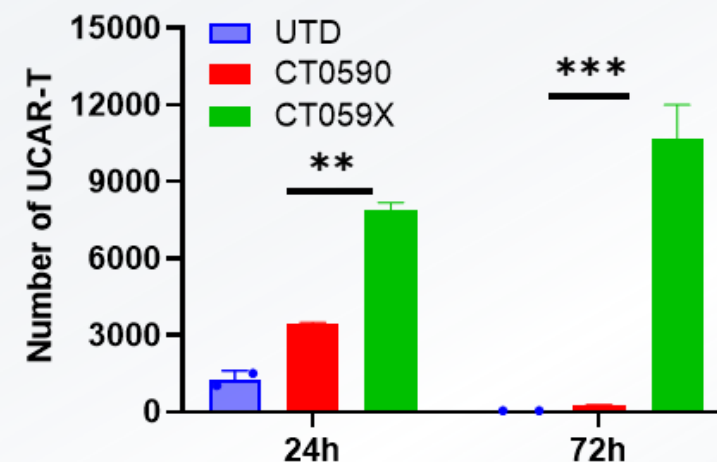
NKG2A表达： 高



中



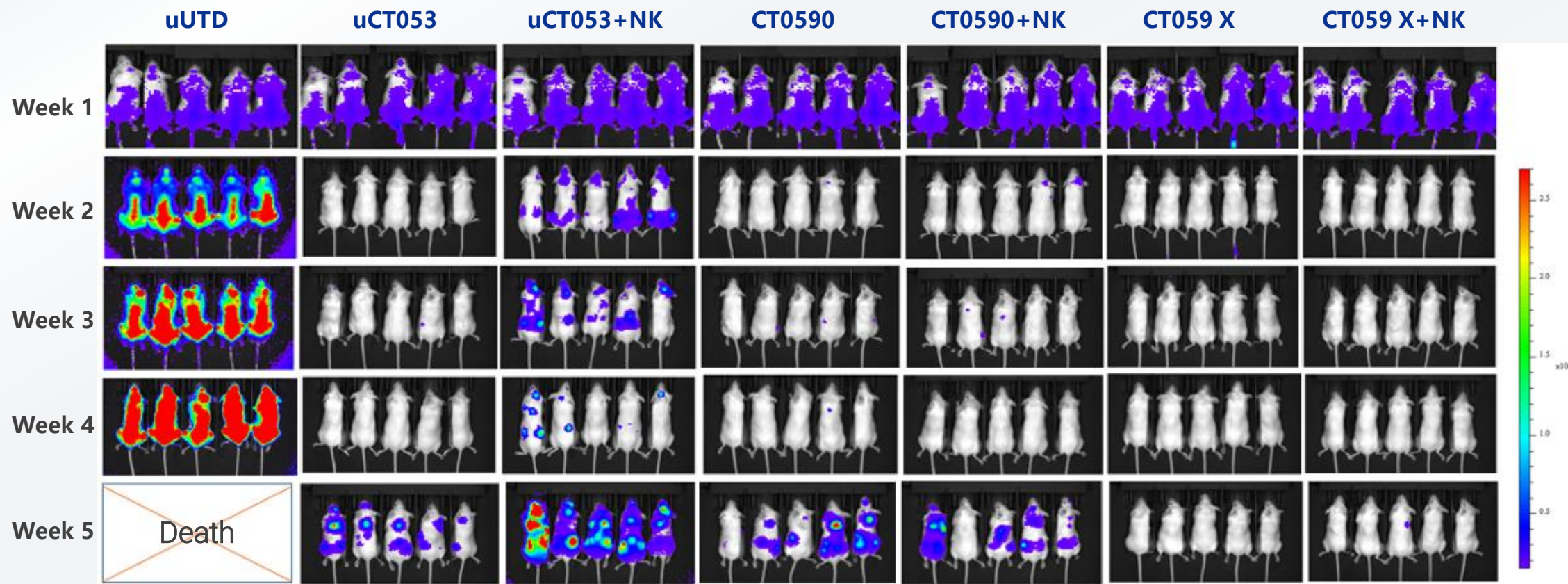
低



- THANK-uCAR CT0590在NKG2A表达相对较低的NK细胞存在情况下，其扩增在72小时下降，而采用THANK-u Plus的CT059X的扩增继续增加。
- 此外CT059X在面对NKG2A 中或者高水平表达的NK细胞时，其扩增能力也比CT0590显著增加。

*科济药业内部数据

THANK-u Plus 进一步在动物试验体内显示出强大的抗肿瘤能力

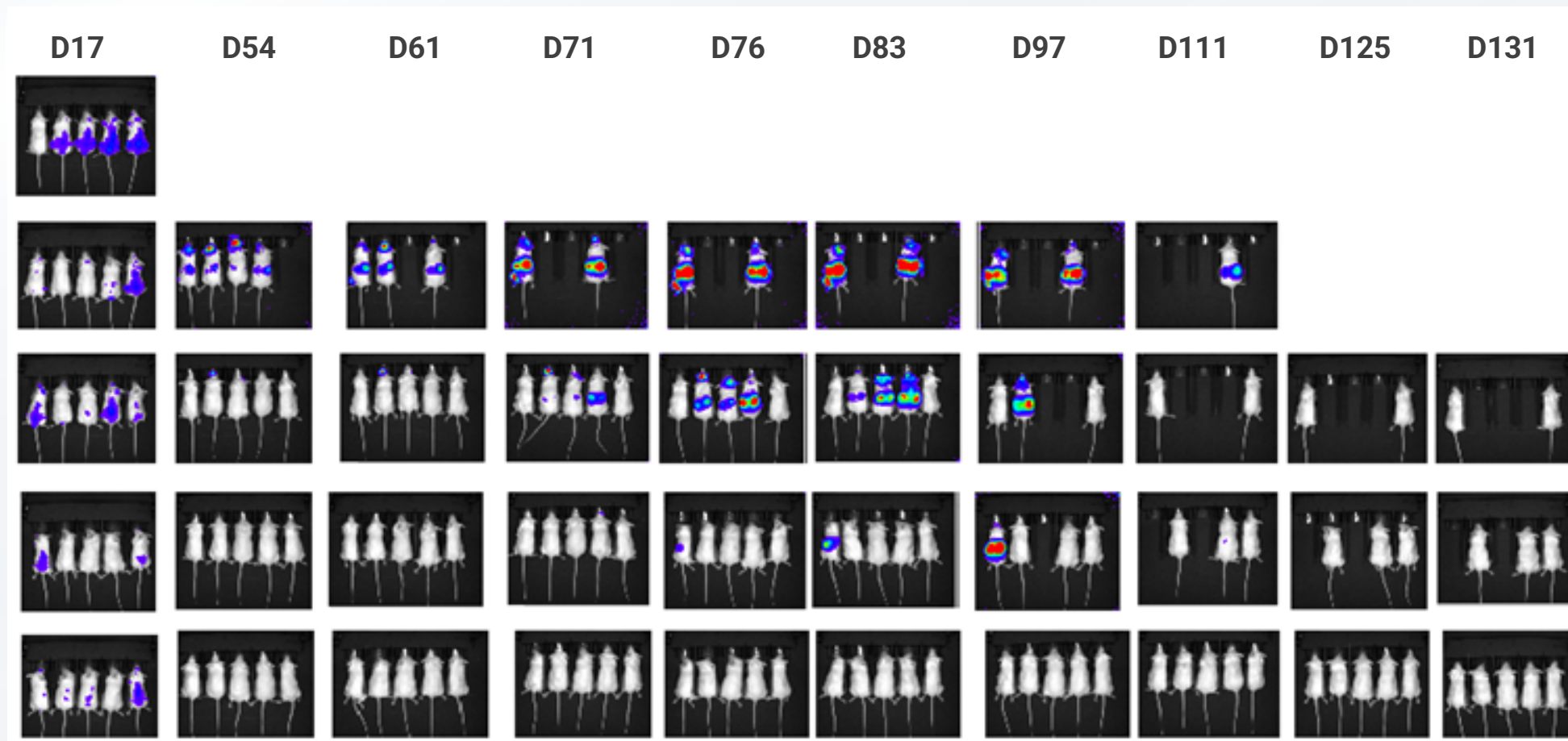


CT059 X在有无NK细胞存在情况下都显著优于通用型CT053, CT0590

注: uUTD指的是未转导的通用型T细胞

*科济药业内部数据

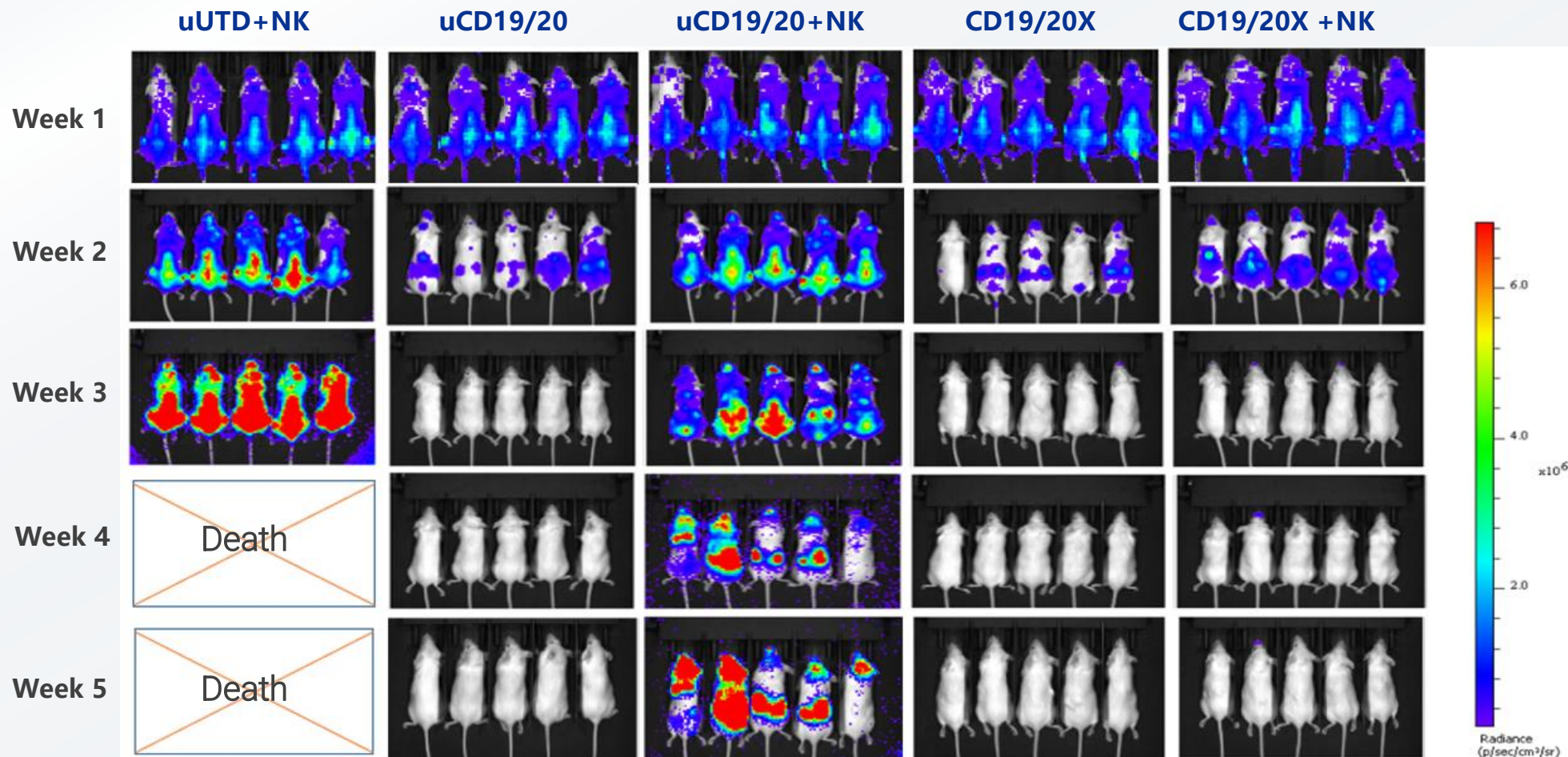
自研通用型CD19/CD20 CAR-T在淋巴瘤模型中体现出潜在最佳潜力



科济的通用型CD19和CD20双靶的CAR-T，其在小鼠B细胞淋巴瘤的模型中展现出优于CD19或CD20单靶，或同类CD19/CD20双靶CAR-T竞品更优的疗效

*科济药业内部数据

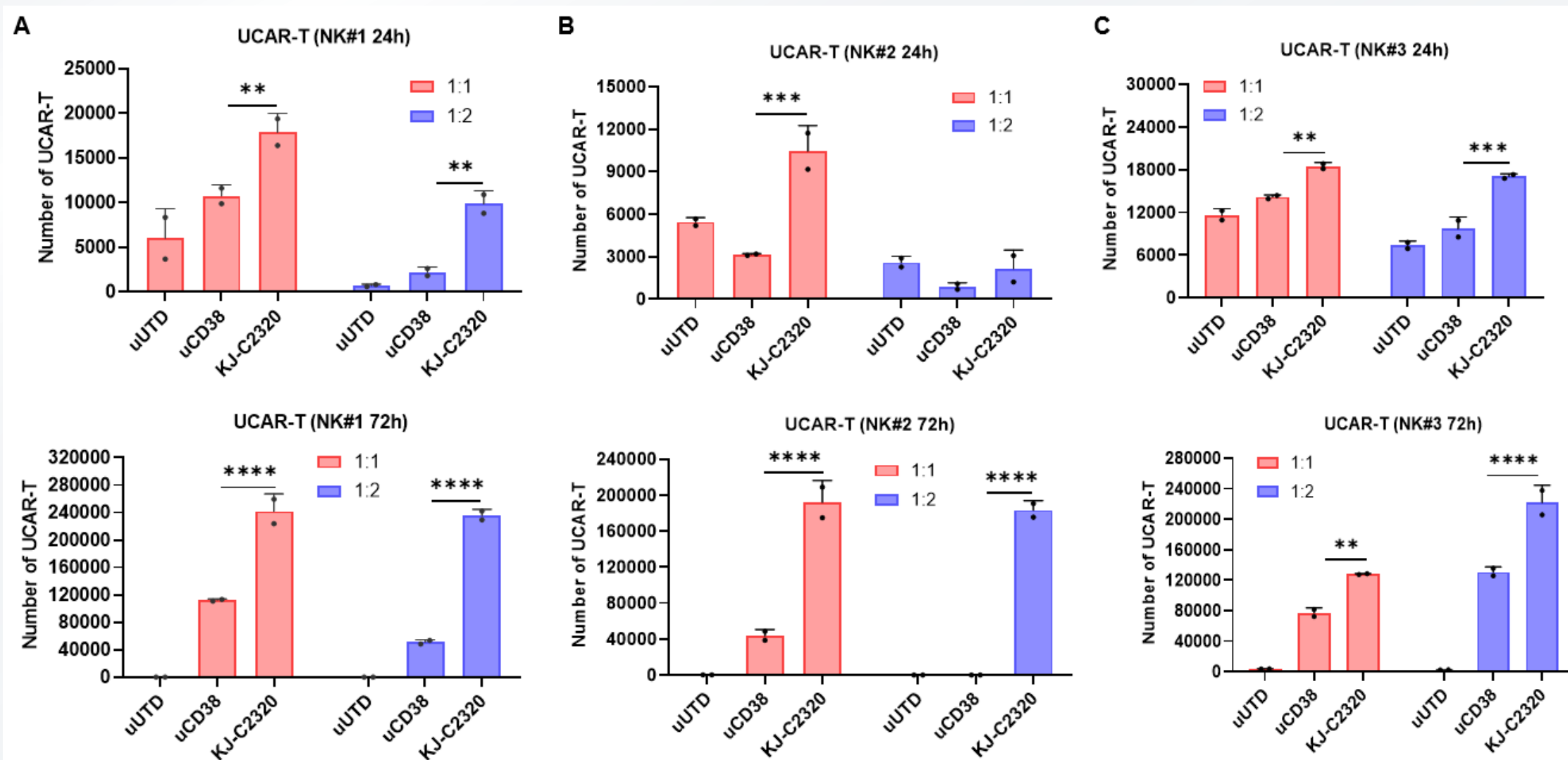
在NK细胞存在时，CD19/20X通用型CAR-T展现了强大的抗淋巴瘤能力



在NK细胞存在情况下，用THANK-u Plus平台研制的CD19/20X通用型CAR-T相比普通的通用型CD19/20 CAR-T有更强的抗肿瘤效果

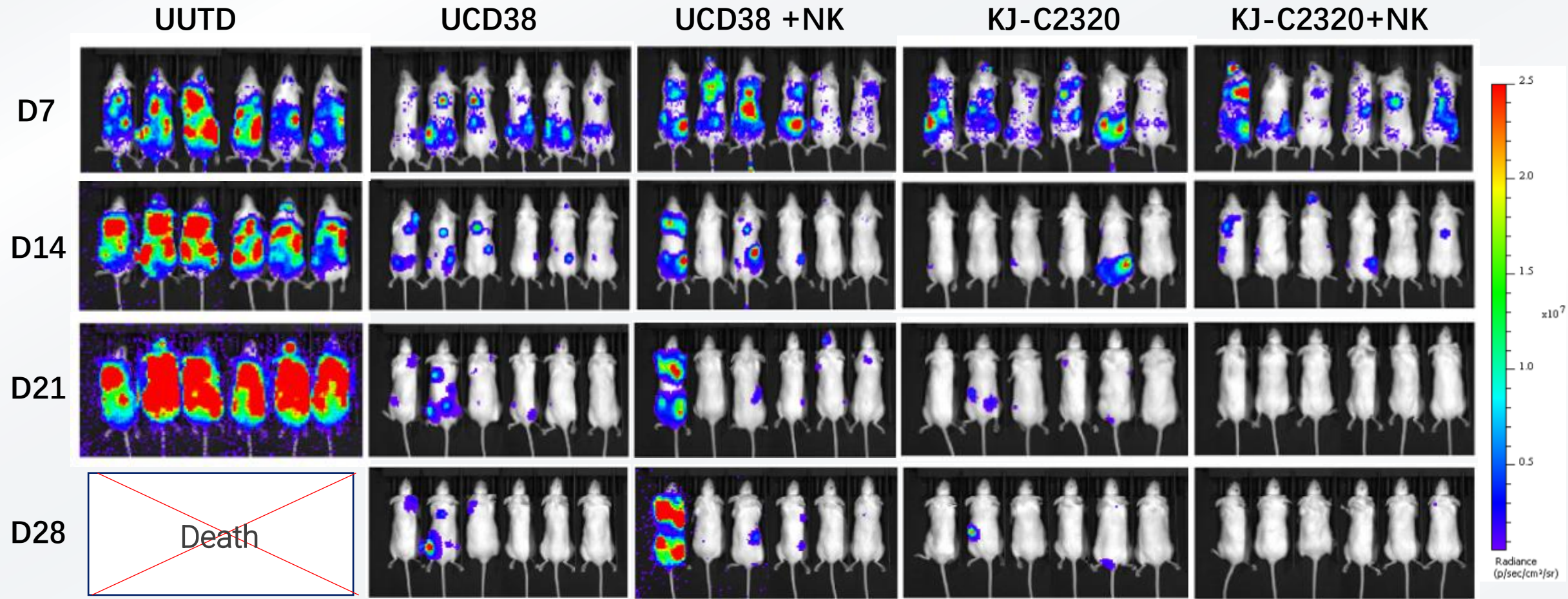
*科济药业内部数据

KJ-C2320在不同供者来源的NK细胞存在下均可持续扩增，并且扩增水平显著提升



*科济药业内部数据

在NK细胞存在时，KJ-C2320具有更强的小鼠体内抗肿瘤能力



*科济药业内部数据

CT0590数据及科济通用型CAR-T平台总结



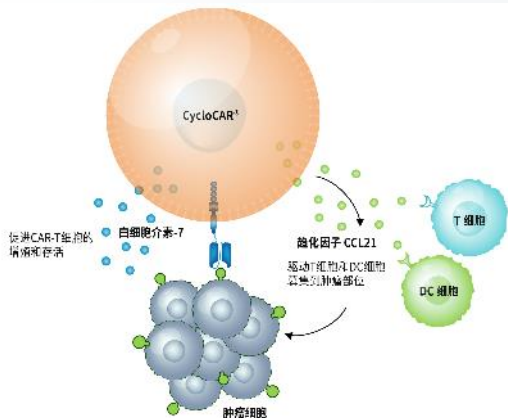
- CT0590体现了可控的安全性，体现了THANK-uCAR平台的安全性。
- CT0590证明其在两名完全缓解的患者体内可以扩增到和自体CAR-T相当的水平。
- CT0590的两名完全缓解的疗效持续时间达到和自体CAR-T相当甚至更好的水平，除了可能和其有效扩增有关外，NKG2A基因的敲除有可能对其长期疗效提供帮助。
- 由于两名达到完全缓解的患者其NK细胞的NKG2A基线表达水平高于另外两名未达到完全缓解的患者，NKG2A有可能成为选择CT0590用药的标志物。
- THANK-u Plus平台，在面对不同表达水平NKG2A的NK细胞情况下，都能有效持续扩增，说明其可能不需要采用NKG2A进行患者选择。
- THANK-u Plus在NK细胞存在下的抗肿瘤疗效显著优于THANK-uCAR。在此平台下的通用型BCMA或CD19/CD20双靶CAR-T在NK存在时都显示出极强的抗肿瘤疗效，表明该平台可广泛用于各种通用型CAR-T细胞研制。

未来众多价值拐点里程碑

- 在赛恺泽®市场定价为115万元的情况下，预计2024年我们获得订单所对应终端市场销售额将达到1亿元人民币。
- 预计CT041于2025年上半年向国家药品监督管理局递交新药上市申请。
- 多个新产品：治疗复发/难治性多发性骨髓瘤和复发/难治性浆细胞白血病的CT059X；治疗B细胞肿瘤及自身免疫疾病的KJ-C2219；治疗急性髓系白血病的KJ-C2320；治疗实体瘤的KJ-C2114；治疗急性髓系白血病、其他恶性肿瘤、抗衰老的KJ-C2526，等等。

CycloCAR®: 提升治疗实体瘤的疗效, 有望免除清淋化疗预处理

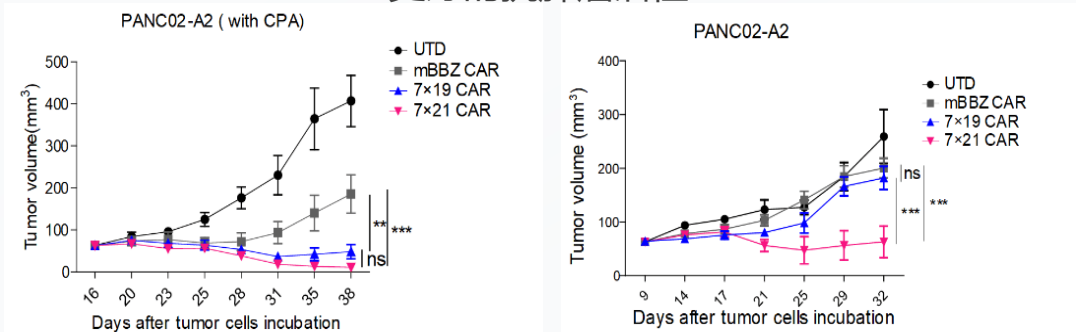
CycloCAR® (CYtokine (IL7) and Chemokine (CCL21) LOaded CAR) 在CAR-T细胞中共同表达细胞因子IL-7和趋化因子CCL21



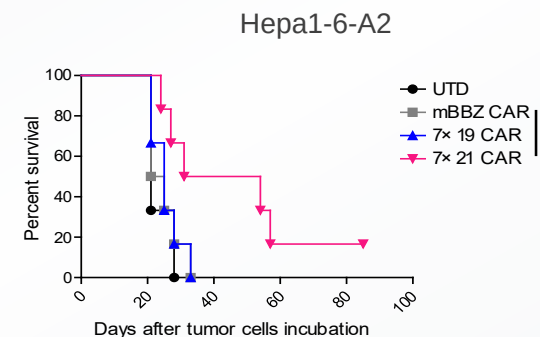
CycloCAR® (7×21) 的优势:

- 促进肿瘤组织中T细胞和树突状细胞的增殖和存活
- 有效抑制抗原异质性肿瘤
- 有可能免除清淋化疗预处理

7×21 CAR-T在有/无环磷酸胺预处理的胰腺癌模型中均显示出更好的抗肿瘤活性¹

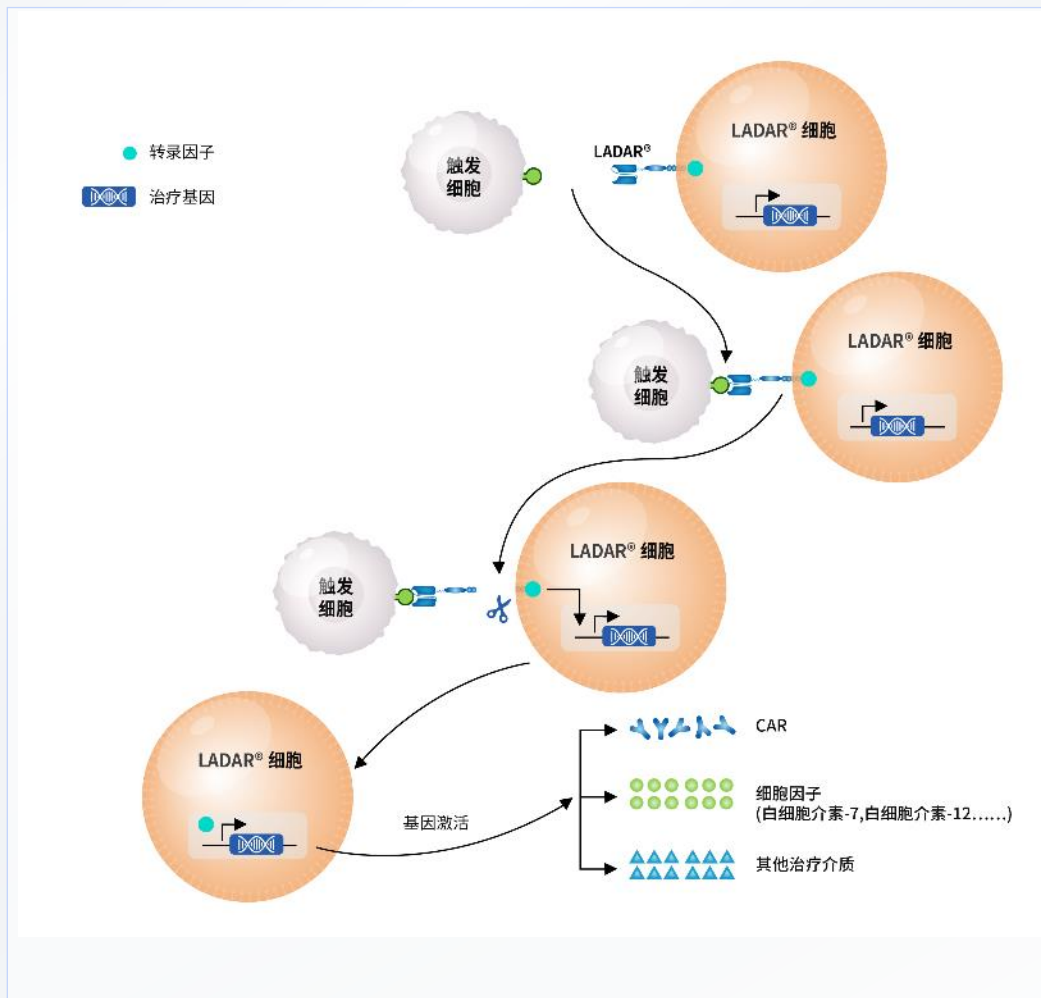


7×21 CAR-T可抑制具有异质性抗原表达的肿瘤移植体 (Claudin18.2+ 和 Claudin18.2- 肿瘤细胞以 1:1 比例组成)¹



1. Luo H, et al. *Clinical Cancer Research*. 2020 Oct 15;26(20):5494-5505

LADAR®: 用于精准靶向的技术平台



LADAR®: Local Action Driven by Artificial Receptor

LADAR®, 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, 如在靶脱瘤毒性
- 有潜力使更多的靶点可用于细胞治疗

与SynNotch^{1,2}相比的优势:

- LADAR®比SynNotch小很多 (节省了超过200个氨基酸的额外空间)
- 对低水平的触发性抗原表达的敏感性明显提高

1. Morsut L, et al. *Cell*. 2016 Feb 11;164(4):780-91

2. Roybal KT, et al. *Cell*. 2016 Oct 6;167(2):419-432

经验丰富的中美高级管理团队



李宗海 博士

联合创始人、董事会主席、
首席执行官、首席科学官



王华茂 博士

联合创始人、首席运营官



上海锐劼生物技术有限公司



Raffaele Baffa 博士

首席医学官



Sylvie Peltier 博士

全球注册事务高级副总裁



蒋华 博士

早期研发副总裁



上海市肿瘤研究所
SHANGHAI CANCER INSTITUTE



臧鹏 博士

业务发展与战略规划
副总裁





科创济世

Making Cancer Curable

