

格物学院



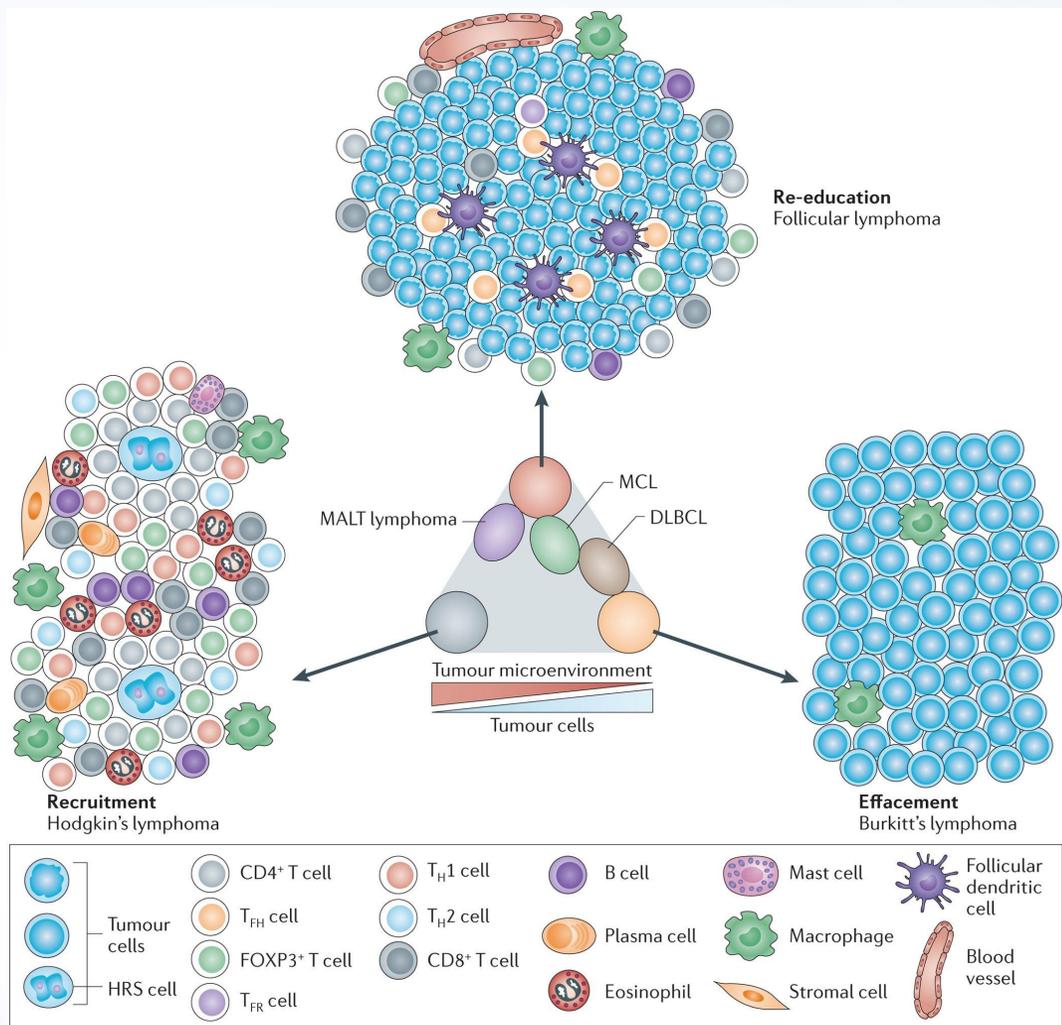
T细胞疗法在DLBCL中的应用

苏州大学附属第一医院 金正明



格物学院

B细胞淋巴瘤的免疫微环境 及 T细胞水平与预后的关系



◆ DLBCL免疫微环境中的免疫细胞

20% NK 细胞

15% DCs

15% M2 巨噬细胞

10% CD4+ T 细胞

<5% CD8+ T 细胞

◆ 低水平的T细胞浸润与DLBCL生存较差相关

◆ 高比例 (>6%)的 CD8+ T细胞和 CD4+ T细胞浸润与生存率升高相关

DC, dendritic cell; HRS cell, Hodgkin and Reed/Sternberg; NK, natural killer cell; TME, tumour microenvironment; T_{FH}, T follicular helper; T_{FR}, T follicular regulatory; T_H, T helper

Left: Scott et al, Nature Reviews Cancer 2014;14:517-534

Right: Mulder et al, Cancers 2019;11:915 doi:10.3390/cancers11070915

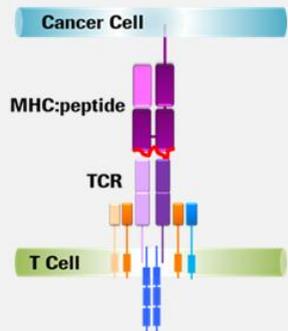


格物学院

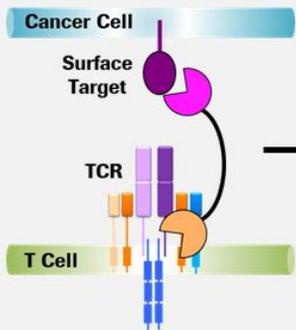
如何提高抗肿瘤免疫力?

肿瘤T细胞识别

Endogeneous immunity



Synthetic immunity



肿瘤免疫疗法

Immune-modulation

Reinvigorate/Enhance T cell attack
CPIs: CTLA4, PD-1/-L1
Cytokines: IL-2; **Costimulators**

Cancer vaccination

Generate cancer cell-specific T cells

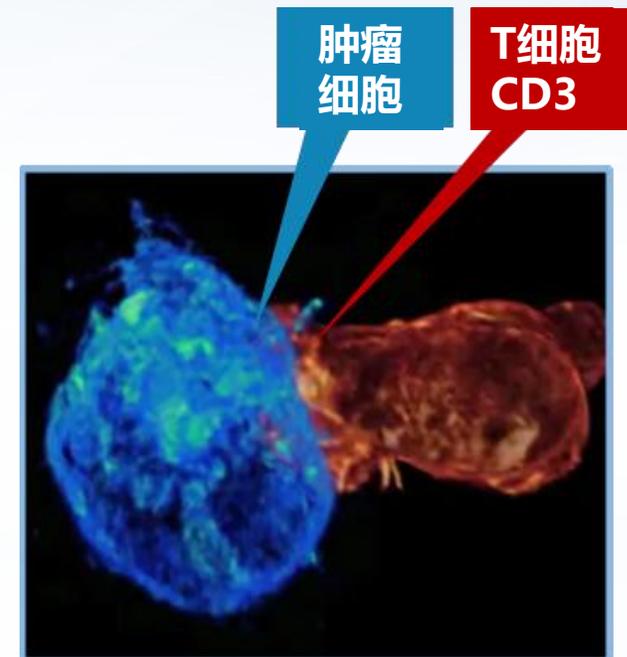
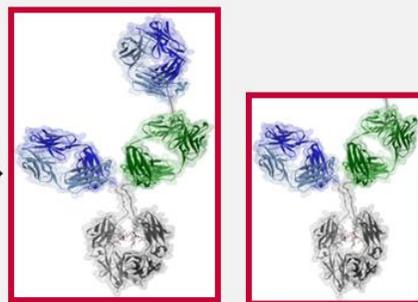
Adoptive, endogenous T-cell therapy

Expand ex-vivo tumor-specific T-cells and reinfuse

T-cell redirection

Redirect T cell attack
T-cell Bispecific Antibodies
CAR-T Cell Therapy

“直接可用” 下一代双特异性抗体



CIT, cancer immunotherapy; CAR-T therapy, chimeric antigen receptor T cell therapy; CPI, cysteine protease inhibitor; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor



格物学院

目录

01 T细胞与B细胞肿瘤

02 T细胞介导的肿瘤杀伤治疗DLBCL

03 T细胞疗法未来方向



格物学院

利用T细胞活性的NHL治疗策略

T细胞激活

- CAR-T疗法和双抗可引发不依赖于MHC的T细胞免疫反应

T细胞表面的靶蛋白

- 靶蛋白**CD3**在细胞毒性T细胞上广泛表达，被认为是触发重定向T细胞细胞毒性的强大表面分子

肿瘤相关抗原拷贝数

- 肿瘤表面抗原拷贝数是决定潜在T细胞靶向治疗潜在疗效的关键因素
- T细胞靶向治疗的有效性和安全性，受抗原表达和效价之间的关系指导

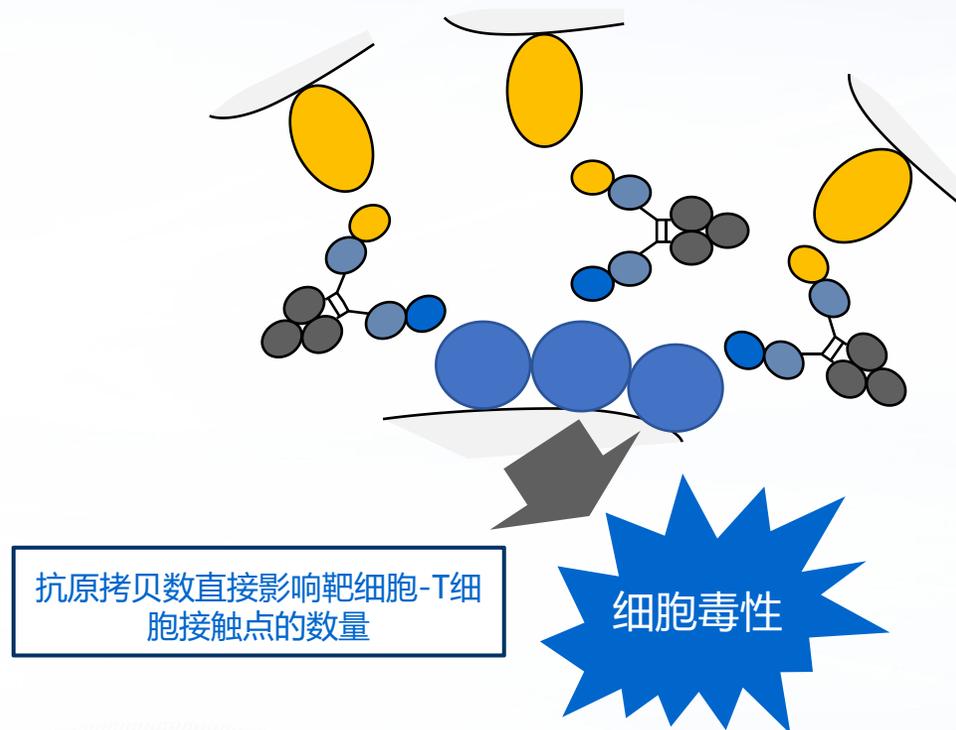


Figure adapted from Ellerman 2019



关键临床试验证实CAR-T治疗3L+R/R DLBCL可实现深度持久缓解

◆ 在不同研究中，R/R DLBCL的ORR可达53-83%，其中CR为45-58%，1年PFS为44%，1年OS达48.2-60.4%

CAR-T治疗3L DLBCL的关键II期研究

试验	ZUMA-1 ¹	JULIET ²	TRANSCEND-NHL-001 ³
CAR-T细胞产品	KTE-C19 axicabtagene ciloleucel (YESCARTA)	CTL019 tisagenlecleucel (KYMRIAHA)	JCAR017 lisocabtagene maraleucel
NHL亚型	DLBCL/tFL/PMBCL	DLBCL/tFL	DLBCL/tFL/PMBCL/FL3B/其他tiLs
mITT	N=101	N=115	N=257
随访时间(月)	60	40.3	19.9
最佳ORR	83%	53%	73%
最佳CR	58%	45%	53%
中位DoR(月, 95% CI)	11.1 (4.2-51.3)	NR(10.0-NE)	23.1(8.6-NR)
中位OS(月, 95% CI)	25.8 (12.8-NE)	11.1(6.6-23.9)	27.3(16.2-45.6)
12个月OS(95% CI)	60.4(50.2-69.2) ⁴	48.2(38.6-57.1) ⁴	57.9(51.3-63.8) ⁴
中位PFS(月, 95% CI)	5.9(3.3-15.0)	2.9(2.2-4.2) ⁴	6.8(3.3-12.7)
12个月PFS(95% CI)	44(31-50) ⁴	-	44.1(37.3-50.7) ⁴

1. Sattva S. Neelapu, et al. Blood. 2023 May 11; 141(19): 2307–2315.
2. Stephen J Schuster ,et al. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1403-1415.
3. Jeremy S Abramson, et al. Blood. 2024 Feb 1;143(5):404-416.
4. Kersten MJ, et al. Curr Opin Oncol. 2020 Sep;32(5):408-417.



CAR-T疗法在NHL治疗中面临的挑战

面临的挑战

- **耗时的制备过程**，制造时间长达4周，并且**单位制造成本高**¹⁻⁶
- **存在制备失败的风险**，tisagenlecleucel 和 axicabtagene ciloleucel制备失败的比例据报道分别是9%和1%⁴⁻⁸
- **生产的可扩展性**需要解决³
- **昂贵**，tisagenlecleucel和axicabtagene ciloleucel的国外售价分别为475,000美元和373,000美元⁹
- CAR-Ts**归巢不足**，由于靶上/肿瘤外毒性导致B细胞发育不全²
- 在肿瘤微环境中CAR-Ts的**敏感性抑制**¹
- tisagenlecleucel 和 axicabtagene ciloleucel治疗患者中报道的≥3级 **CRS**分别高达23%和13%，**神经系统不良事件**分别高达18% 和 31%^{1,2,5-8}

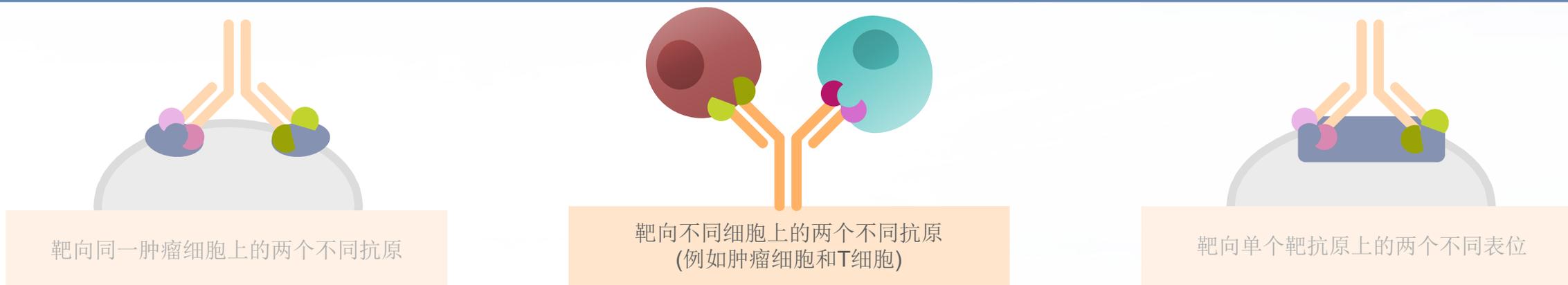
1. Pang Y, et al. Mol Cancer 2018;17:91;
2. Zhao Z, et al. Acta Pharm Sin B 2018;8:539-51
3. Levine BL, et al. Mol Ther 2016;4:92-101;
4. Harrison RP, et al. Cytotherapy 2019;21:224-33
5. KYMRIAH SmPC;
6. KYMRIAH PI;
7. YESCARTA SmPC
8. YESCARTA PI;
9. Hay AE, Cheung MC. J Med Econ 2019;22:613-15



探索双特异性抗体治疗NHL

- 双特异性抗体可以同时识别并结合同一细胞或不同细胞上的两个不同抗原，或单个靶抗原上的两个不同表位¹⁻⁴

双抗的潜在疗法示例



目前正在NHL中研究的双特异性抗体靶向不同细胞上的两种细胞表面抗原：
恶性B细胞（CD20）和细胞毒性T细胞（CD3）

1. Dahlen E, et al. Ther Advances Vacc Immunother 2018;6:3-17
2. Sedykh SE, et al. Drug Design Devel Ther 2018;12:195-208
3. Kontermann RE, Brinkmann U. Drug Discov Today 2015;20:838-47
4. Krishnamurthy A, Jimeno A. Pharmacol Ther 2018;185:122-34



格菲妥单抗治疗3L+ DLBCL的CR率达40%，且可实现长期缓解

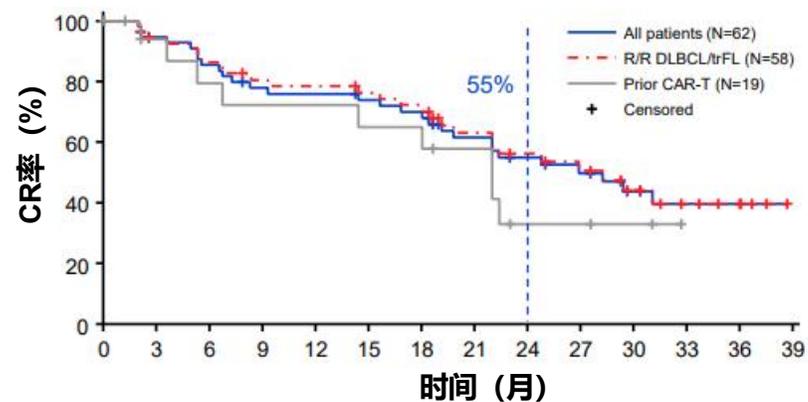
- ◆ II期延长随访研究格菲妥单抗治疗R/R DLBCL患者**CR率高达40%**^{1,2}
- ◆ 格菲妥单抗治疗R/R DLBCL患者早期即可实现较高CR率，中位达到CR时间**仅需42天**¹
- ◆ 格菲妥单抗治疗R/R DLBCL可带来**长期持续缓解**，mDoCR为**26.9个月**，24个月DoCR率为**55%**；治疗结束时达到的CR患者在**18个月时的PFS和OS率分别为66.6%和80.7%**²

患者的缓解情况

疗效终点	格菲妥单抗 (n=154)
CR率	40% ²
ORR	52% ²
中位达到CR的时间	42天 ¹

中位随访时间, 月 (范围)	32.1 (0-43)
中位CR随访时间, 月 (范围)	29.6 (0-39)
中位DoR, 月 (95% CI)	18.4 (13.7-NR)
中位DoCR, 月 (95% CI)	26.9 (18.4-NR)
24个月DoCR, n (%) (95% CI)	55.0 (41.1-68.8)

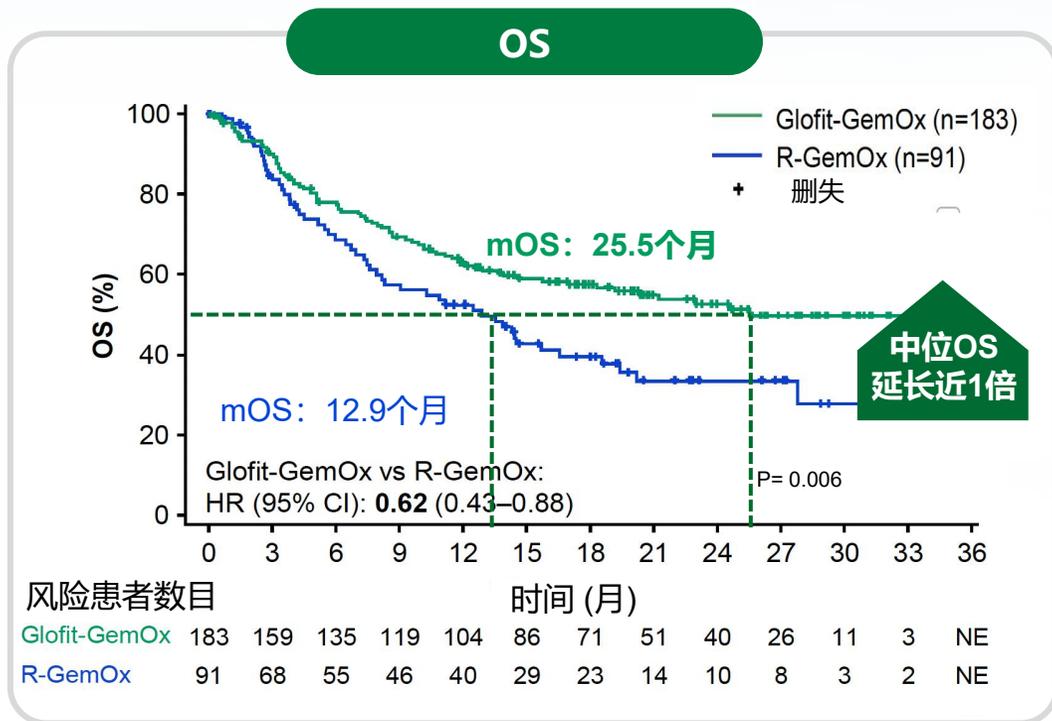
DoCR



NP30179研究关键II期扩展队列延长随访，纳入既往治疗≥2线的LBCL患者，在第一次使用格菲妥单抗前7天接受1000 mg奥妥珠单抗预处理。

III期STRAGLO研究：Glofit-GemOx治疗2L+DLBCL，中位OS 25.5个月

◆ Glofit-GemOx组24个月OS率52.8%，较对照组提升19.3%，疾病死亡风险显著降低38%



OS分析

	R-GemOx (n=91)	Glofit-GemOx(n=183)
中位随访时间: 20.7个月		
mOS, 月 (95% CI)	12.9 (7.9-18.5)	25.5 (18.3-NE)
HR (95% CI)		0.62
P值		0.006
24个月OS率, % (95% CI)	33.5 (22.2-44.9)	53.8 (44.8-60.7)

- III期、开放标签、随机试验，纳入既往接受 ≥ 1 线全身治疗的DLBCL患者274例，2:1随机接受Glofit+GemOx(试验组n=183，格菲妥单抗+吉西他滨+奥沙利铂，格菲妥单抗C1阶梯给药：D8 2.5mg，D15 10mg，C2D1起30 mg；C1-C8，21天为1个周期，C9-C12格菲妥单抗30mg，每个周期D1)或R-GemOx(对照组n=91，利妥昔单抗+吉西他滨+奥沙利铂，每个周期D1)治疗
- 主要终点为OS，关键次要终点为IRC评估的PFS、CR和DoCR，安全性
- Glofit-GemOx组62.8%的患者既往治疗线数为1线，57.9%初治难治，61.2%末次治疗难治



格物学院

目录

01 T细胞与B细胞肿瘤

02 T细胞介导的肿瘤杀伤治疗DLBCL

03 T细胞疗法未来方向



格物学院

CAR-T未来探索：新靶点、优化结构、联合用药

CAR-T治疗恶性血液肿瘤的障碍

未来探索方向

疗效

安全性

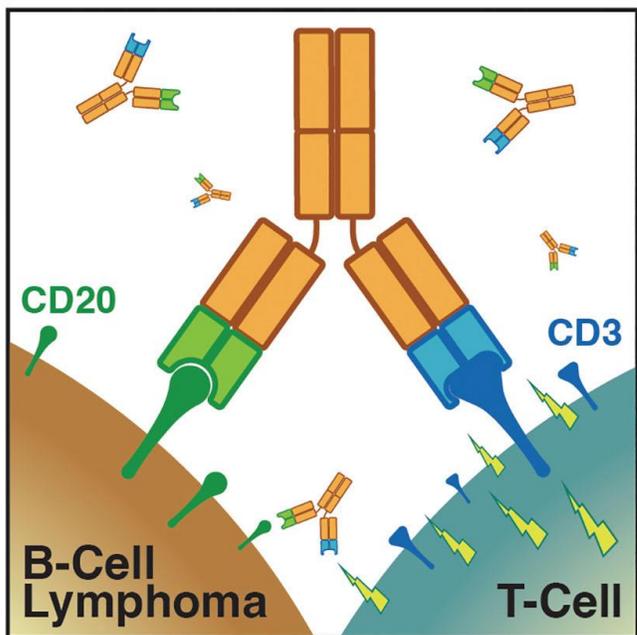


策略	目标
更换靶点	CD30 CAR-T细胞 CD22 CAR-T细胞
多靶点	CD19和CD22 CAR-T联合 CD19/22 CAR-T鸡尾酒疗法 串联CD19/CD20 CAR-T CD19/22 CAR-T鸡尾酒疗法 序贯靶向不同B细胞抗原的CAR-T CD19/CD22双靶CAR-T CD19/CD22双特异性 CAR-T
CAR结构	Dominant-阴性PD-1装甲CAR-T 表达PD-1/CD28的CD19 CAR-T 表达PD-1/CD28的CD19 CAR-T 4-1BB或CD28共刺激CAR-T 4代CAR
联合疗法	CD19 CAR-T联合地西他滨 CD19 CAR-T联合纳武利尤单抗 CD19 CAR-T联合伊布替尼 CD19/22 CAR-T鸡尾酒疗法后ASCT 序贯CD19/22 CAR-T后ASCT
通用CAR-T细胞	CRISPR/Cas9基因组编辑通用CAR-T

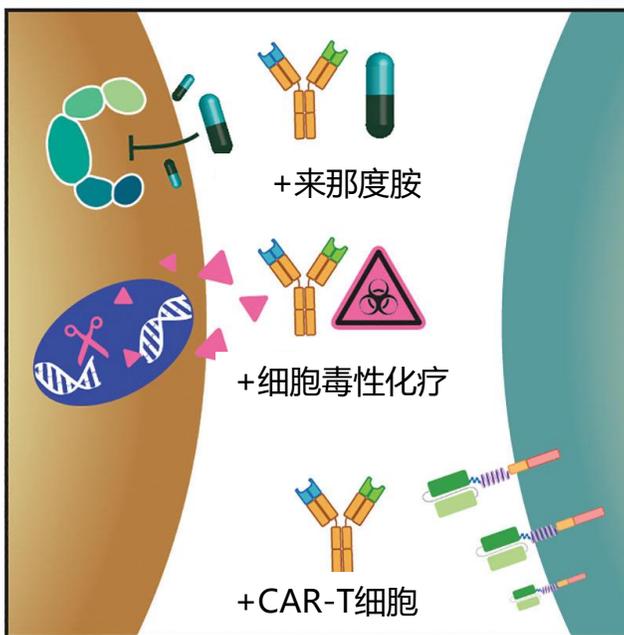


T细胞重定向双抗优化有望改变B细胞淋巴瘤的治疗前景

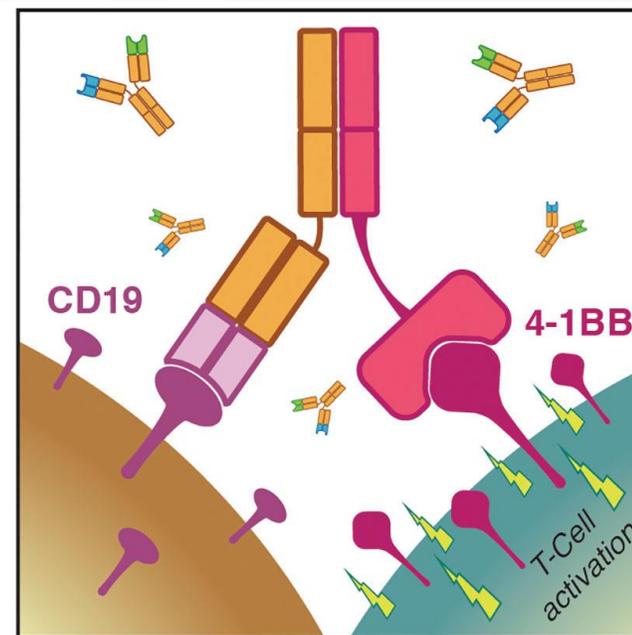
T细胞重定向优化的三大主题



优化双抗单药治疗



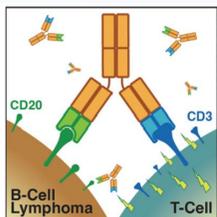
双抗联合治疗



全新靶点、全新结构设计



探索一：不同CD20xCD3双抗单药的探索



在T细胞重定向治疗NHL临床开发过程中，可能面临的最根本问题是“多少才是足够的？”

早期临床试验必须在特定试验药物效力的背景下解决“给药策略”和“治疗持续时间”的问题

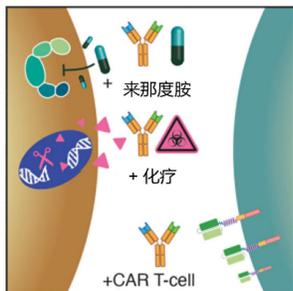
多项临床试验显示，靶向CD20*CD3的不同双抗治疗淋巴瘤的有效性和安全性已初见曙光

	格菲妥单抗 ¹⁻³	Epcoritamab ⁴	Odronextamab ⁵
结构设计	IgG1, 头-尾融合, 2:1结合	IgG1, 控制性Fab臂交换, 1:1结合	IgG4, 重链-不同支链, 1:1结合
研究	NP30179	EPCORE NHL-1	ELM-2
治疗方案	2.5/10/30mg iv 固定周期治疗 R/R DLBCL	0.16/0.8/48mg 治疗R/R DLBCL(至PD或出现AE)	0.7/4/20/80/160mg iv 伴/不伴分 隔剂量治疗 R/R DLBCL(至PD或 出现AE)
ORR, %	52	62	49
CR率, %	40	40	31
≥3级CRS, %	3.9	3	仅1例
ICANS	8%	1例	0

1. Hutchings et al. 2023 ASH. Oral 433,
2. Dickinson M, et al. N Engl J Med 2022;387:2220–31,
3. Dickinson M, et al. ICML 2023; Oral 095,
4. Catherine Thieblemont, et al EHA 2024. P1151,
5. Sabarish Ayyappan, et al. 2023 ASH. Abstarct 436



探索二：CD20*CD3双抗联合治疗的探索



早期临床试验已证实，多种抗CD20*CD3药物治疗NHL疗效表现优秀，但应“单药治疗”或与“联合用药”仍需进一步证实

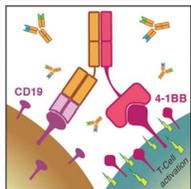
CD20*CD3双特异性抗体在DLBCL中的探索

研究方案	Glofitamab +R-CHOP	Glofitamab +Pola-R-CHP	EPCORE +Pola-R-CHP	EPCORE +抗CD20单抗 +DHAX/C	EPCORE +吉西他滨和奥沙利铂 (GemOx)
研究	NP40126 ¹	NP40126 ¹	EPCORE NHL-5 ³	EPCORE NHL-2 ² 亚组分析	EPCORE NHL-2亚组分析 ⁴
患者人群	1L DLBCL	1L DLBCL	1L DLBCL	R/R DLBCL	不适合ASCT的R/R DLBCL
ORR, %	92.9	100	100	76	78
CR率, %	83.9	91.7	89	69	55
≥3级CRS	0	0	0	0	仅1例3级CRS
ICANS	0	0	1例2级	1例2级	2例1级, 1例3级

1. Max S. Topp, et al. 2023 ASH Poster 3085.
 2. Yasmin Karimi, et al. ASCO 2024. abstract 7032.
 3. David Lavie, et al. 2024 EHA. S239.
 4. Raul Cordoba, et al. 2024 EHA. P1152



探索三：全新靶点T细胞疗法的探索——新型双特异性抗体

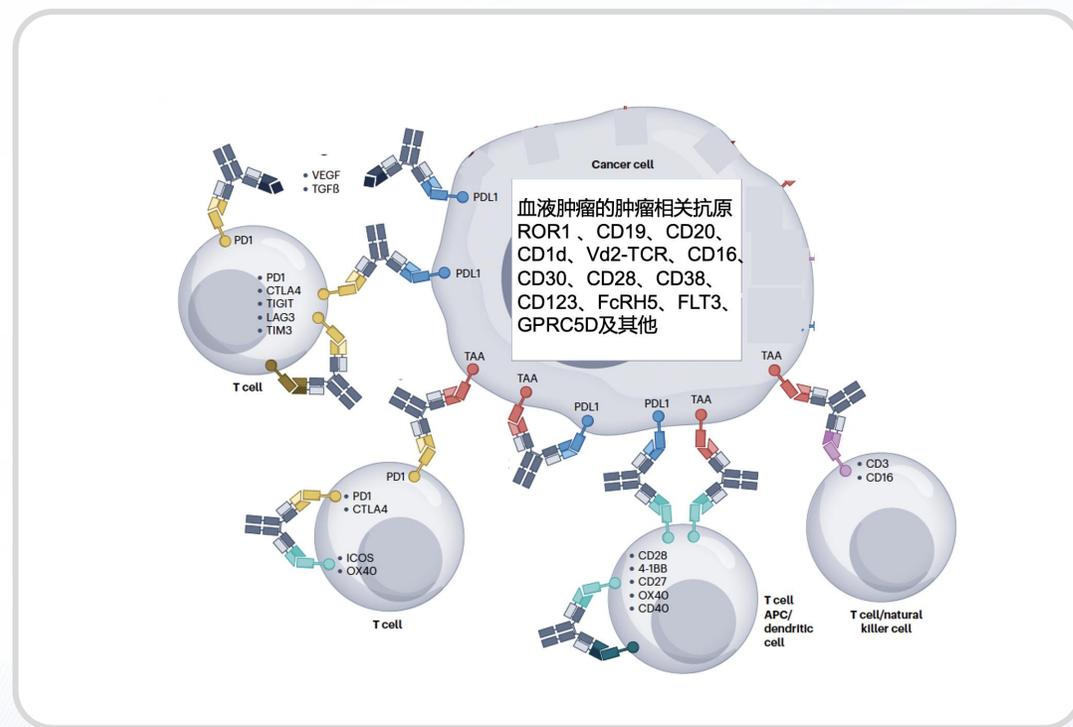


进一步优化CD20*CD3双特异性抗体设计是否具有临床获益仍不明确，但其他T细胞重定向疗法也在临床前或临床开发阶段，除提升药物活性之外，还包括靶向替代抗原、运用独特的分子设计等措施

“新靶点”抗体的临床探索

药物名称	药物结构
AZD0486 ¹	一种全人源CD19 x CD3 IgG4双特异性抗体，Fc段沉默处理
NVG-111 ²	一种首创的人源化串联scFv，抗CD3x ROR1双特异性T细胞结合体
LAVA-051 ²	一种人源化双特异性单结构域(VHH)，结合CD1d和T细胞的Vd2-TCR链的抗体，激活固有样T细胞群
AFM 13 ²	一种四价抗CD16xCD30 BsAb，通过FcγRIII激活NK细胞和巨噬细胞。通过结构中免疫球蛋白重链VH和轻链VL可变链的非共价结合，将单个多肽的同源二聚体以“头-尾”方式组装
RG6333 ²	一种抗CD19xCD28 BsAb，具有沉默Fc结构域，旨在为活化T细胞提供强大且安全“信号II”
RO7227166 ³	靶向肿瘤细胞上的CD19和T细胞上的4-1BB，可通过4-1BB激动剂对T细胞提供强烈刺激

血液肿瘤“新靶点”



1. Sumana Devata, et al. EHA 2024.P1131
2. Russler-Germain DA, et al. Front Oncol. 2023 Jul 3;13:1168622.
3. Martin Hutchings, et al. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 9461-9463.



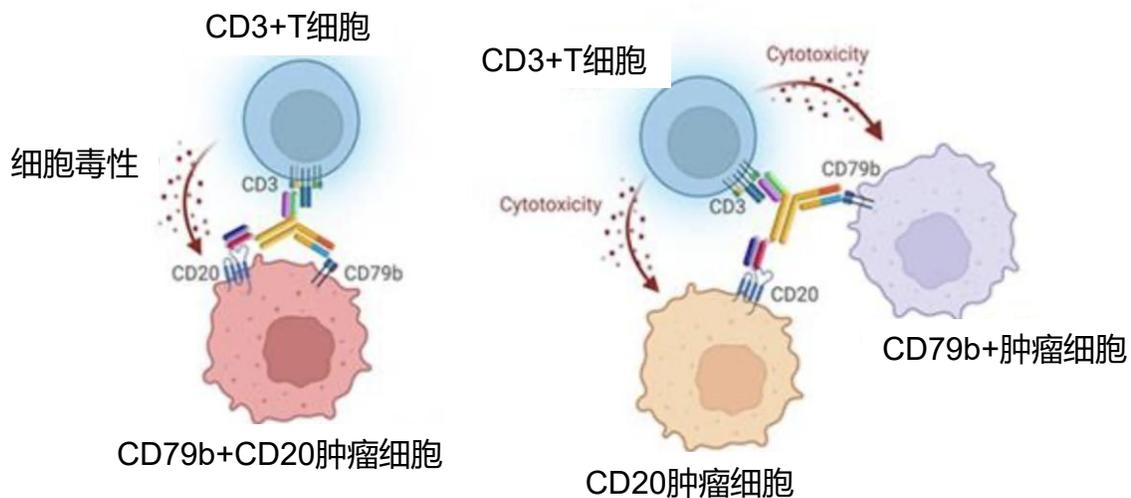
探索三：全新靶点T细胞疗法的探索——多特异性抗体

三特异性抗体 (Trispecific antibody) 是在双特异性抗体的基础上增加了一个特异性抗原结合位点, 拥有三种特异性抗原结合位点, 可以同时与靶细胞、T细胞相互作用, 进而增强对靶细胞的杀伤

JNJ-80948543

一种具有“抗CD3e单链Fv-抗CD20单链Fv-抗CD79bFab”的全人源IgG1, 具有一个沉默Fc, 与CD3低亲和力结合, 减少体外细胞因子释放, 可以以两种方式结合T细胞与肿瘤细胞

三特异性抗体JNJ-80948543作用机制



总结

01

CD3可被抗体药物开发利用作为重定向T细胞的触发点，从而为克服淋巴瘤肿瘤逃逸机制提供潜在免疫治疗方式

02

与传统疗法相比，CAR-T具有独特的优势，但其在安全性、治疗成本等方面仍存在较大的挑战；双抗可及性更佳，且在DLBCL患者中均表现出良好的疗效和安全性

03

T细胞重定向疗法有望改变B细胞淋巴瘤的治疗前景，其疗效和安全性仍需在RCT中进一步验证



格物学院