

## 从病灶中找解药，全球首款T细胞疗法在美上市

当地时间2024年2月16日，美国生物技术公司Iovance Biotherapeutics (IOVA.US)宣布，美国食品药品监督管理局(FDA)已批准批准Lifileuceal(商品名:AMTAGVI)上市，用于治疗接受过抗PD-1/PD-L1治疗后病情仍进展的晚期黑色素瘤患者。它是全球首款获FDA批准上市的肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL)疗法，也是全球首个获批用于实体瘤治疗的T细胞疗法。

TIL是一种从肿瘤患者自身病灶中找解药的T细胞免疫疗法。2月18日，国家杰青、复旦大学附属肿瘤医院大内科主任王红霞教授在接受澎湃科技采访时表示：“免疫系统动员免疫细胞进入肿瘤组织，跟肿瘤细胞汇合并杀伤它们。但在肿瘤发生和发展过程中，免疫细胞和肿瘤细胞间会发生交互作用，免疫细胞会被肿瘤细胞逐渐改造。此时免疫细胞虽然进入了肿瘤组织，但功能失调。TIL疗法提取肿瘤组织中的免疫细胞，在体外扩增、激活，恢复其杀伤肿瘤功能，然后回输到患者体内，使其正常发挥杀伤肿瘤效果。”

2月20日，上海君赛生物科技有限公司(以下简称“君赛生物”)创始人、首席执行官兼首席技术官金华君博士向澎湃科技表示：“晚期实体瘤治疗难度大，存在巨大的未被满足的临床需求。和CAR-T细胞治疗血液肿瘤一样，TIL细胞治疗实体瘤单次给药，长期有效，给部分晚期患者带来治愈性希望，部分患者能实现长期带瘤生存，改变实体瘤治疗的传统用药模式。”

Lifileuceal历经36年才成功上市，审批之路几经波折。金华君说：“TIL疗法没有固定靶点，打破药物开发强调靶点的传统思维，对监管部门的药物审批构成严峻挑战。此次成功获批证明个性化的TIL疗法的药物监管与审批之路已被打通与认可，将有力鼓舞国内TIL细胞药物开发的信心，大大促进国内TIL产业的快速发展。”

### 为晚期黑色素瘤治疗提供新选择

黑色素瘤是由黑色素细胞恶变形成的恶性肿瘤，可以发生于全身皮肤，也可以发生于眼、耳、消化道、软脑膜、口腔及外阴黏膜部位。中国人群中常见发病部位为肢端，即手掌、足底等部位。约60%的黑色素瘤一出现即为恶性肿瘤。

据复旦大学附属肿瘤医院黑色素瘤中心在2022年11月18日发表的一篇文章，大部分早期黑色素瘤可以通过手术治疗，其系统性药物治疗主要包括靶向治疗、免疫治疗和传统的细胞毒药物化疗三大类，治疗手段还包括放射治疗等。很多晚期黑色素瘤患者因耐药等问题而面临无药可救的困境。

Lifileuceal针对的正是这类人群。据Iovance公告，此次加速批准是基于二期临床试验结果，入组患者均为已接受过PD-1等免疫治疗但病情仍进展的晚期黑色素瘤患者。该研究共分为4个队列，不同队列患者以不同方式接受TIL治疗。

主要疗效分析集来自队列4的73名患者，他们在批准的生产工厂接受了推荐剂量的Lifileuceal，31.5%的患者达到客观缓解(肿瘤缩小30%及以上)，其中有3人完全缓解，20人部分缓解；43.5%的缓解持续时间大于12个月。

来自队列4和队列2的153名患者的汇总分析显示：31.4%的患者达到客观缓解，其中有8人完全缓解，40人部分缓解；54.2%的缓解持续时间大于12个月。

“31.5%的数据看似平淡无奇。但对于PD-1抗体耐药的晚期恶性黑色素瘤患者，已实属不易，是巨大进步。”金华君向澎湃科技表示，“据Iovance公司在2023年SITC大会(癌症免疫疗法协会)公布的数据，140个晚期黑色素瘤患者中，111人实现肿瘤缩小，即TIL疗法使79.3%的患者的肿瘤有不同程度缩小，且治疗效果好持续时间长。入组的153例患者是货真价实的晚期黑色素瘤患者，72例已发生肝和/或脑转移，109例(71.2%)的转移超过3处，且患者中位病灶大小达101mm，中位治疗线数为3，包括靶向、免疫、化疗等。”

他认为，Lifileuceal在完成二期临床试验后成功获批上市，且二期临床试验仅采用单臂临床试验设计，没有设置对照组，核心原因在于该适应症迫切的临床需求与该产品优异的临床数据。据统计，美国每年约有9000人死于黑色素瘤，但此前FDA没有批准的治疗方案。

“TIL细胞已有很长的历史，但技术上存在如何扩增提取出来的细胞数量并保证其活性的局限，一直没有在临床上广泛应用。临床上看到了成功的案例，但缺乏大样本的临床研究证明这种模式的有效性。”王红霞说，“此次支持Lifileuceal获批的临床证据是一项相对系统性、具有前瞻性的队列研究，数据相当不错，至少在一部分患者身上看到了临床有效性。另一方面，入组的患者都是已经接受过一线以上全身治疗的晚期黑色素瘤患者，TIL能够对其产生临床控制的效果，为他们提供了一种新的治疗方案，可能也是支持其获批的重要原因。”

“以后还可以做进一步的大样本临床研究，例如是否可以把TIL疗法和现有的免疫治疗、靶向治疗等联用，进一步提高疗效。”他说。

Iovance正有此计划，已就Lifileuceal的三期注册试验设计方案与FDA达成一致，该试验将Lifileuceal与K药(帕博利珠单抗，中文商品名“可瑞达”，英文名Keytruda)联合用于一线晚期黑色素瘤，或将决定Lifileuceal是否能全面获批。

### 安全性高，但一针370万元

近年来，国内外研发热度较高的免疫细胞疗法包括CAR-T、CAR-NK、TCR-T和TIL。金华君介绍，与CAR-T、TCR-T等细胞疗法相比，TIL疗法具有实体瘤治疗优势。TIL细胞是一群源自肿瘤组织的淋巴细胞群体，其中蕴含高比例的肿瘤特异性T细胞，天然具有识别与杀伤肿瘤细胞的能力，且与人工基因改造的CAR-T、TCR-T细胞不同，TIL细胞的识别与杀伤更加温和，几乎没有细胞因子风暴等严重免疫不良反应风险。

此外，TIL细胞识别靶点广，它可以识别不同的肿瘤抗原，覆盖高度异质性的实体瘤细胞群体，而CAR-T、TCR-T通常只能识别某一肿瘤抗原，杀伤该抗原阳性的肿瘤细胞，相比来源于外周血的CAR-T、TCR-T，来源于肿瘤组织的TIL细胞快速定位到肿瘤组织并在肿瘤内部“定居”的能力(专业术语为“归巢能力”)更强；此外，TIL细胞中富含经肿瘤抗原致敏的记忆T细胞，可在体内更长久的发挥抗肿瘤作用。

金华君认为，TIL在实体瘤领域前景广阔，“除黑色素瘤外，TIL疗法已经在多种类型实体瘤上展现良好的临床疗效，包括肺癌、宫颈癌、子宫内腺癌、头颈部癌、乳腺癌、胆管细胞癌等。”

但Lifileuceal在临床应用的过程中并非完全没有安全风险。据金华君介绍，在接受Lifileuceal治疗前，患者需接受高强度的非清髓性淋预处理，为随后输注TIL细胞创造更优的环境；细胞输注后，患者还需反复注射大剂量IL-2(白介素-2)，直至患者不可耐受，以维持TIL细胞的体内增殖。

“这些额外措施可能带来严重的不良反应，严重者可致死。因此FDA在Lifileuceal的商品标签上添加黑框警告，提示不良反应。”金华君说，“开发替代策略，降低预处理强度、减少甚至省略IL-2注射，已成为提高TIL疗法临床安全性，扩大适用人群范围的重要研究方向。”

Lifileuceal定价51.5万美元(折合人民币约370万元)，高于目前已上市的所有CAR-T细胞疗法，对大部分患者来说不可负担。金华君告诉澎湃科技，其昂贵的价格主要源于生产成本高昂、技术难度大，“TIL是一种高度个性化的细胞疗法，每个患者的TIL细胞需要单独制备，单独进行质量控制，相当于给每个患者安排一条独立‘生产线’，其中涉及复杂的生产工艺流程，必须有高标准的净化生产车间仪器设备与物料，以及专业的技术人才等。满足临床需求的TIL细胞数量庞大，且其生产过程还额外需要数量庞大、多人份、来自不同健康人供体的外周血单个核细胞作为滋养细胞，故价格不菲。”

按照药品生产质量管理规范(GMP)生产TIL产品技术难度大。“需使用标准的制备流程，从千差万别的生产原料(患者新鲜肿瘤组织)中，培养出符合统一放行标准的TIL细胞；肿瘤组织成分复杂，要从中准确选出具有抗肿瘤作用的TIL细胞克隆，尽可能淘汰没有肿瘤识别能力的细胞克隆，剔除起反向作用的免疫细胞与肿瘤细胞。”金华君介绍。

对于370万元的天价，王红霞表示：“这是美国生物技术公司的产品，中国要通过自己的研究，做出中国患者买得起的药物。”

### 国内TIL疗法进展

据不完全统计，国内已有10余家企业布局TIL疗法，包括君赛生物、沙砾生物、智领生物、天科雅、蓝马生物、百吉生物、华赛伯曼等。截至目前，国内已有9款TIL细胞疗法获批临床。金华君介绍，国内首款TIL疗法预计最快于2026年获批上市。

在金华君看来，国内TIL药企在制备工艺、临床方案、基因修饰策略等方面做了大量积极探索，以提升TIL疗法的安全性、有效性与可及性，尤其是针对Iovance尚未突破的肿瘤类型。

百吉生物、华赛伯曼等多家企业尝试降低预处理强度与IL-2注射剂量。君赛生物已成功研制全球首款无需清淋、无需IL-2注射的TIL细胞疗法OC101，采用独特的TIL细胞体外制备工艺，增强TIL细胞的活性与体内适应能力。在细胞回输前，只需低强度的化疗预处理；细胞回输后，无需注射任何剂量的IL-2，患者可在普通病房里接受治疗。

为降低成本，国内TIL公司采用多种技术路线调整体外制备工艺，包括省略滋养细胞、缩短TIL细胞的培养时间等。“调整后的生产工艺能否获得足够的肿瘤特异性T细胞，保证临床疗效，尚需要更多临床数据验证。”金华君说。

临床方案优化也是一种重要途径。金华君举例，除51.5万美元药品费用之外，Lifileuceal需额外的IL-2药品注射，预计每人3-5万美元；3周左右的ICU住院护理费，人均约35-40万美元，“经过一系列优化，国内TIL疗法可将成本降低约90%。”

为提高TIL疗法对其它癌种的临床疗效，国内一些企业正积极布局下一代基因修饰TIL。例如，沙砾生物已布局表达腺结合细胞因子的基因编辑型TIL产品，临床前研究表明其疗效明显优于未经基因编辑的天然TIL细胞。君赛生物全球首创非病毒载体基因修饰TIL，使TIL细胞稳定表达腺结合型、可自发聚集的细胞因子，大幅提高TIL细胞的体内存活能力与重塑肿瘤微环境能力，已在多线治疗失败的卵巢癌、宫颈癌等患者上看到优异的临床疗效。同时，非病毒载体系统可大幅降低常规病毒载体的高昂费用。

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们接洽。

发送E-mail给:

### 相关新闻

- 1 重编程的T细胞或为青春不老的奥秘
- 2 有致癌风险？六款CAR-T产品遭FDA黑框警告
- 3 上科大Nature子刊发文，解密颈内长期争论
- 4 复发/难治性外周T细胞淋巴瘤有望迎来新选择
- 5 研究显示T细胞免疫稳态与衰老的作用关系
- 6 研究发现免疫治疗反应的关键性T细胞亚群
- 7 T细胞激活后可成为更凶猛抗癌“斗士”
- 8 《自然》揭开免疫T细胞“超视能力”奥秘

### 图片新闻



### 月新闻排行

- 1 通用人工智能时代，中国如何迎接新挑战
- 2 我国城市人群幽门螺杆菌最新感染率为27%
- 3 通用人工智能时代，中国如何迎接新挑战
- 4 这位全球高智商科学家离世后，仍发表了49篇论文
- 5 超过200万篇研究论文从互联网上消失了
- 6 唐本忠：“聚焦”科学之光
- 7 科教授发“帽子”之风能否刹住
- 8 张文明委员：“以才育才”，引进留学归国人才
- 9 黄波团队在记忆性T细胞形成机制研究方面获新进展
- 10 全国人大代表王亦院士：我国卫星频率资源协调机制有待优化

### 编辑推荐转载博文

- 科学网2024年2月十佳博文榜单公布！
- 遇上刺头学生、工作忙不过来……他们这样解决
- 基于1+1大于2理念金刚石复合材料的设计和探索
- Hindawi投稿指南：全流程图文解析
- 我们不知道答案的125个科学问题(76)治愈癌症
- 微信稿怎么写能保障作者的权益？(含模板)

更多>>