

---

北京再欣生物

肿瘤新抗原(neoantigen)多肽疫苗

抢跑肿瘤治疗新赛道

2018.3.5

---

# 肿瘤新抗原(neoantigen)原理

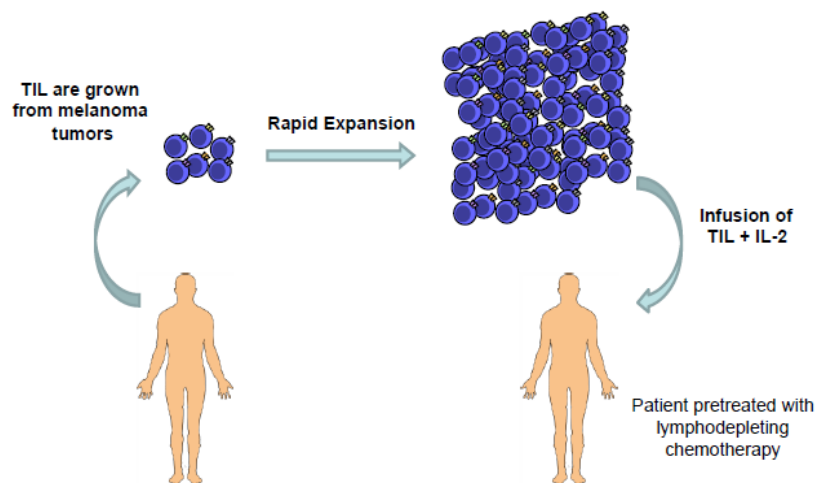
# 自体肿瘤特异淋巴细胞的价值

## 黑色素瘤病人TIL治疗前后对比



故事的开始：肿瘤浸润淋巴细胞治疗（Tumor Infiltrating Lymphocyte, TIL）

# “纯天然”的肿瘤杀伤机制



TIL免疫细胞治疗的步骤:

1. 从肿瘤中提取淋巴细胞,
2. 体外扩增淋巴细胞,
3. 回输给病人

CELLS USED FOR ACT	YEAR	CANCER HISTOLOGY	MOLECULAR TARGET	PATIENTS	NUMBER OF ORS	COMMENTS
Tumor-infiltrating lymphocytes*	1998	Melanoma (12)		20	55%	Original use TIL ACT
	1994	Melanoma (88)		86	34%	
	2002	Melanoma (13)		13	46%	Lymphodepletion before cell transfer
	2011	Melanoma (17)		93	56%	20% CR beyond 5 years
	2012	Melanoma (19)		31	48%	
	2012	Melanoma (18)		13	38%	Intention to treat: 26% OR rate
	2013	Melanoma (20)		57	40%	Intention to treat: 29% OR rate
	2014	Cervical cancer (89)		9	33%	Probably targeting HPV antigens
	2014	Bile duct (44)	Mutated ERB2	1	-	Selected to target a somatic mutatio

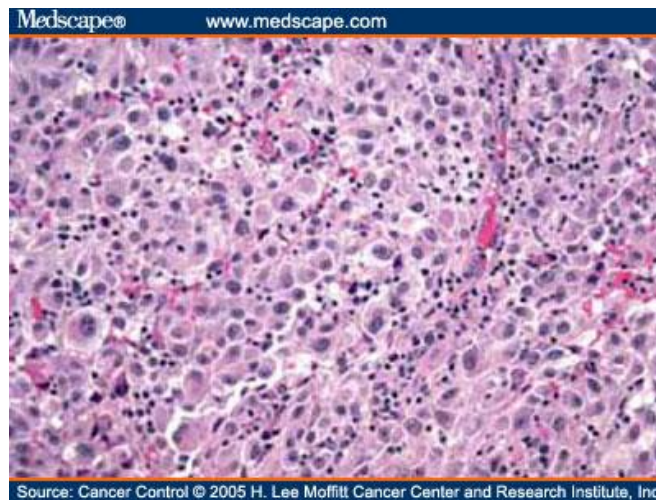
自1994年以来各种临床试验，针对黑色素瘤的TIL治疗有效率在34-56%。无明显副作用。

**推论：肿瘤浸润淋巴细胞里，有能够特异识别肿瘤并杀死肿瘤的淋巴细胞！**

# TIL的机制?

TIL治疗的临床局限性:

1. 需要有大块新鲜的肿瘤组织来提取TIL，取材难。
2. 提取出的TIL细胞数低，需要在体外大规模扩增。然而病人往往经历了各种化疗，淋巴细胞在体外难以扩增。



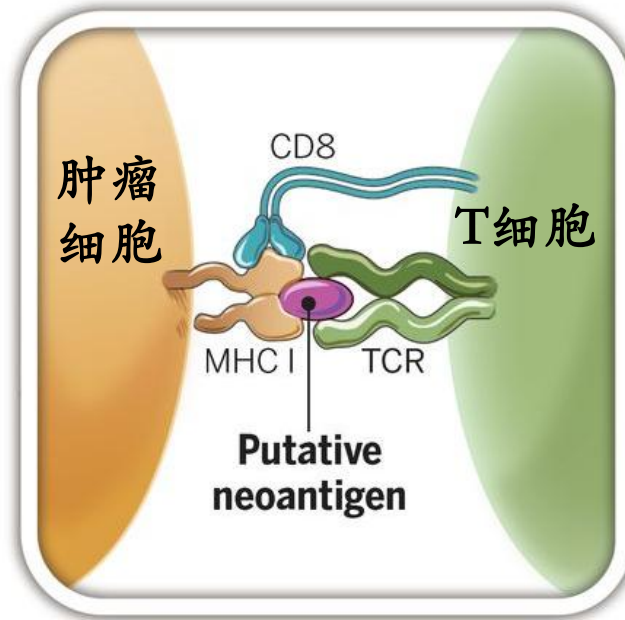
有没有比TIL更好的方法? 要找到更好的方法，需要先将TIL识别/杀伤肿瘤的机制搞清楚。

**核心问题:**

1. TIL是如何识别肿瘤细胞的?
2. 为什么TIL治疗没有副作用? CAR-T, 免疫治疗抗体药 (PD-1抗体, CTLA4抗体) 副作用都很大。
3. 肿瘤的发生是由于基因突变, 那么TIL和肿瘤基因突变有什么关系?

# 淋巴细胞（T细胞）的制导元件 - T Cell Receptor (TCR)

MHC1-neoantigen复合物是在病人肿瘤表面上才有，正常细胞上没有，**肿瘤特异!**



一个人身体里有几万种TCR，具体到一个T细胞上只有一种TCR.

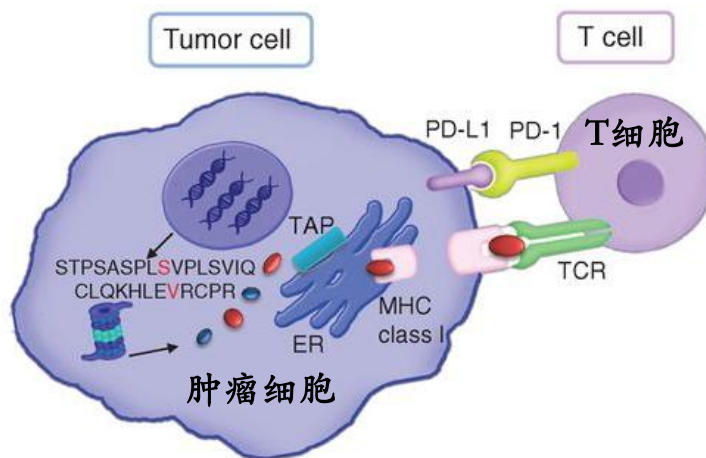
**MHC1-neoantigen复合物**是T细胞特异识别肿瘤细胞的**靶标**。一种MHC1-neoantigen复合物只有2-3种TCR能识别。T细胞正是靠其TCR特异识别肿瘤。

因为MHC1-neoantigen复合物**肿瘤特异**的，所以以neoantigen为靶点的治疗**副作用小**。而CAR-T，靶向药的靶点在正常组织也有，不是肿瘤特异，所以副作用要更大。

魏泽西用的CIK免疫细胞治疗是非特异的体外扩增所有T细胞，其实真正有用的T细胞才万分之一，所以不好用。

# Neoantigen – 肿瘤新抗原 – 基因突变的产物

Neoantigen. ??? 这是个什么东西?

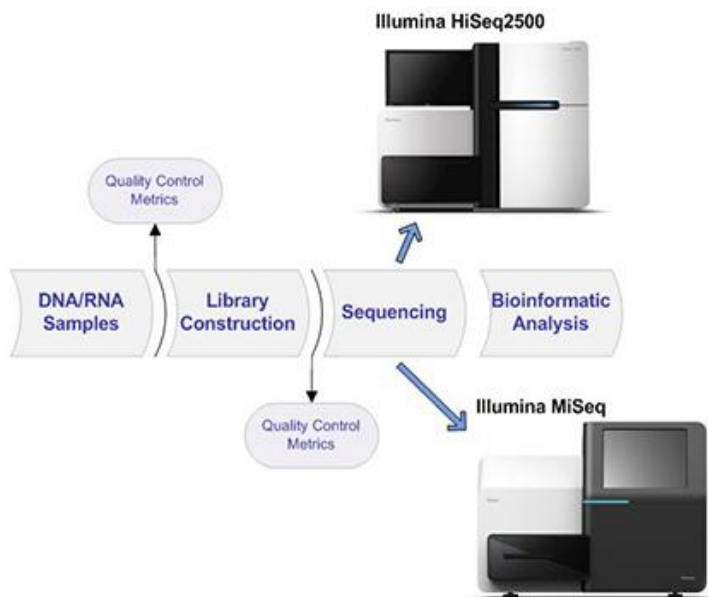


Neoantigen 是含有错误氨基酸的多肽，对应的是肿瘤的基因突变。

肿瘤基因突变造成细胞中有的蛋白质发生了氨基酸的改变。细胞有自检功能，一旦发现了错误的氨基酸，它会把长链蛋白质切成一段一段的短链氨基酸序列（多肽），其中有错误的氨基酸的多肽，会与MHC1蛋白结合，被呈递到细胞表面（肿瘤特异靶标），告诉免疫系统“我出问题了”。免疫系统（抗原呈递细胞APC）会激活带有认识这个MHC1-多肽复合物的TCR的T细胞，扩增其数量。然后这些T细胞在全身依靠其肿瘤特异的TCR寻找肿瘤细胞并进行杀伤。



## 二代测序 – 检测肿瘤中的基因突变



近几年发出来的二代测序技术，可以用微量的肿瘤组织就可以分析出病人的肿瘤的所有基因突变。

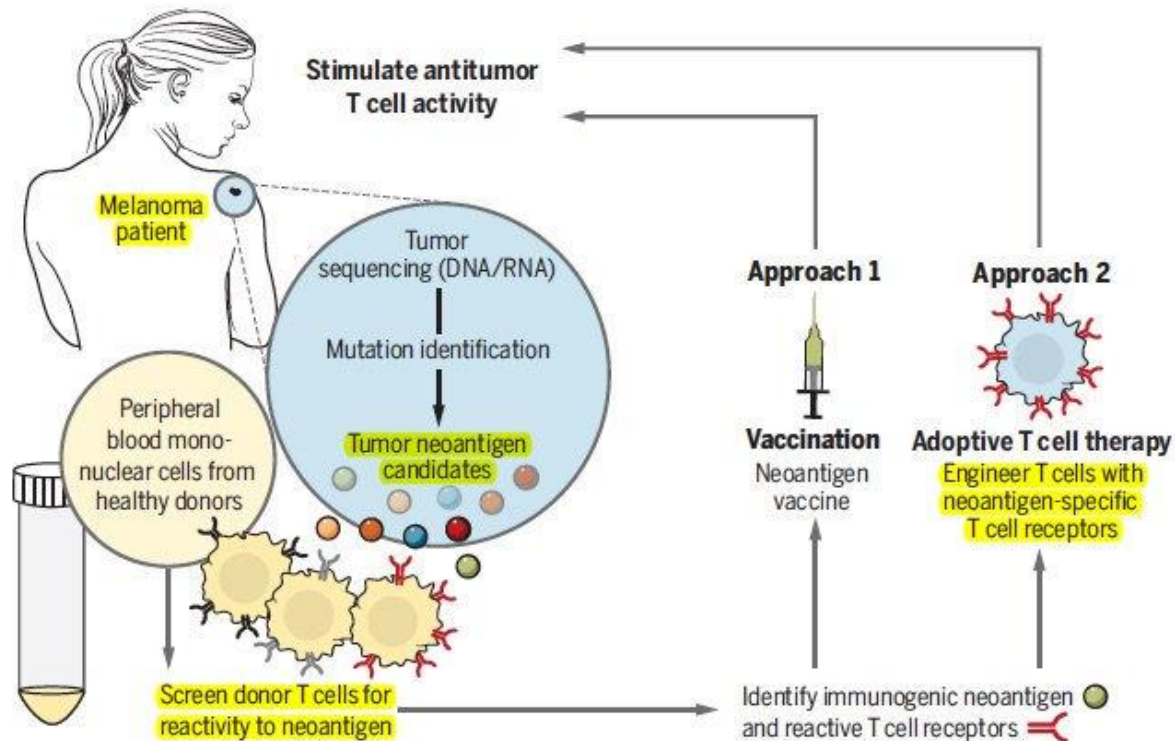
从肿瘤中的基因突变，我们可以推断出有可能呈递到肿瘤细胞表面的肿瘤新抗原。我们可以从肿瘤新抗原入手，激发病人的肿瘤特异的免疫细胞来杀伤肿瘤！“纯天然”的治疗机制。



# 新一代的肿瘤特异免疫治疗双璧

方案一：Neoantigen肿瘤疫苗

方案二：Neoantigen 免疫细胞治疗



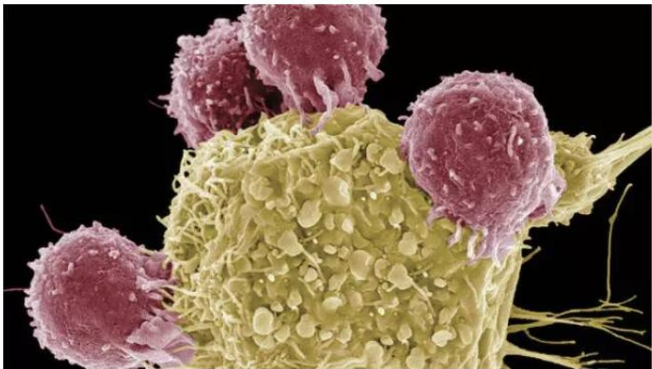
**Improving immunotherapy.** Use of healthy donors' T cells can improve the identification of immunogenic neoantigens for the development of neoantigen-based vaccines or T cell-based adoptive cell therapy.

# 方案一：个性化Neoantigen 多肽疫苗

## 《Science》综合报道肿瘤免疫疫苗研究现状

原创 2017-04-14 欧阳沐 生物通

上周，美国癌症研究协会（American Association for Cancer Research (AACR)）在首都华盛顿举行了年会。



“个性化癌症疫苗，我们正处在一个令人兴奋的新阶段，”来自哈佛医学院波士顿Dana-Farber癌症研究所的Catherine 吴在会上说。Johannes Gutenberg 大学“Ugur Sahin大学医学中心”的研究团队也汇报了个性化癌症疫苗的安全性、免疫反应测试结果。实验数据同样

从肿瘤的基因突变推断出来的肿瘤新抗原多肽，直接打到病人体内以激发病人的肿瘤特异的免疫攻击，就是**neoantigen肿瘤疫苗治疗**。最近的临床试验数据令人振奋。

“今年AACR报道了一项在6例已发生淋巴转移或其他位置转移的黑色素瘤患者身上开展的肿瘤疫苗研究。患者的情况是已接受肿瘤切除手术，但随后出现复发。哈佛医学院吴教授的研究小组对这6名患者的肿瘤细胞进行DNA测序后，分析预测了潜在的肿瘤突变“新抗原”。为每人挑选了20枚个性化的“新抗原”，并在五个月内定期皮下注射。

“没有发现严重的不良反应，患者显示出强有力的特异性T细胞免疫反应，”吴说道。

距离疫苗治疗已过去32个月，6位患者身上的肿瘤都没再出现复发迹象。实际上，在治疗开始阶段，2位晚期患者复发了，随后，吴对他们使用了一种被称作PD-1检查点抑制剂的免疫治疗药物。该药物可以堵塞T细胞表面的受体，阻止肿瘤细胞潜伏在免疫系统之中。通常这种药物被用在那些明知已经无药可医，仍抱一丝希望的患者身上。对于黑色素瘤患者来说，有40%的患者接受过该药物治疗，然而仅有5%的肿瘤细胞真正得到消除。在吴研究的这两例患者身上，肿瘤疫苗和PD-1抑制剂的联合使用彻底消除了患者身上的新生肿瘤细胞。”

# 个性化Neoantigen 多肽疫苗

Catherine Wu团队总共对做了6例黑色素瘤IIIVb和IV期手术后病人。其中四个病人32个月没有复发，2个病人复发后联用PD-1抗体肿瘤完全缓解（CR）。而PD-1抗体治疗黑色素瘤IIIb期和IV期病人CR比例仅为6.1%。所以两例100%的CR的置信度就已经到了99.6%!

Neoantigen 肿瘤疫苗的作用，

一是降低肿瘤手术之后的复发率，最终取代预防性化疗。  
二是激活肿瘤特异的T细胞，增加患者TCR克隆的多样性，把没有淋巴浸润细胞的“冷”肿瘤，变成有淋巴浸润细胞的“热”肿瘤，再用PD-1抗体解除肿瘤对免疫细胞的抑制作用，是肿瘤最终被自身的T细胞全部杀死。

多肽疫苗生产简单，监管规则有迹可循，比免疫细胞治疗监管简单。

多肽疫苗安全性非常好，皮下注射多肽疫苗副作用仅为局部瘙痒和部分病人低烧，都是典型的疫苗反应。所以医生的接受度高，病人的依从性高。

# 我们的临床试验

## 临床试验 - 国内第一例Neoantigen-DC-CIK

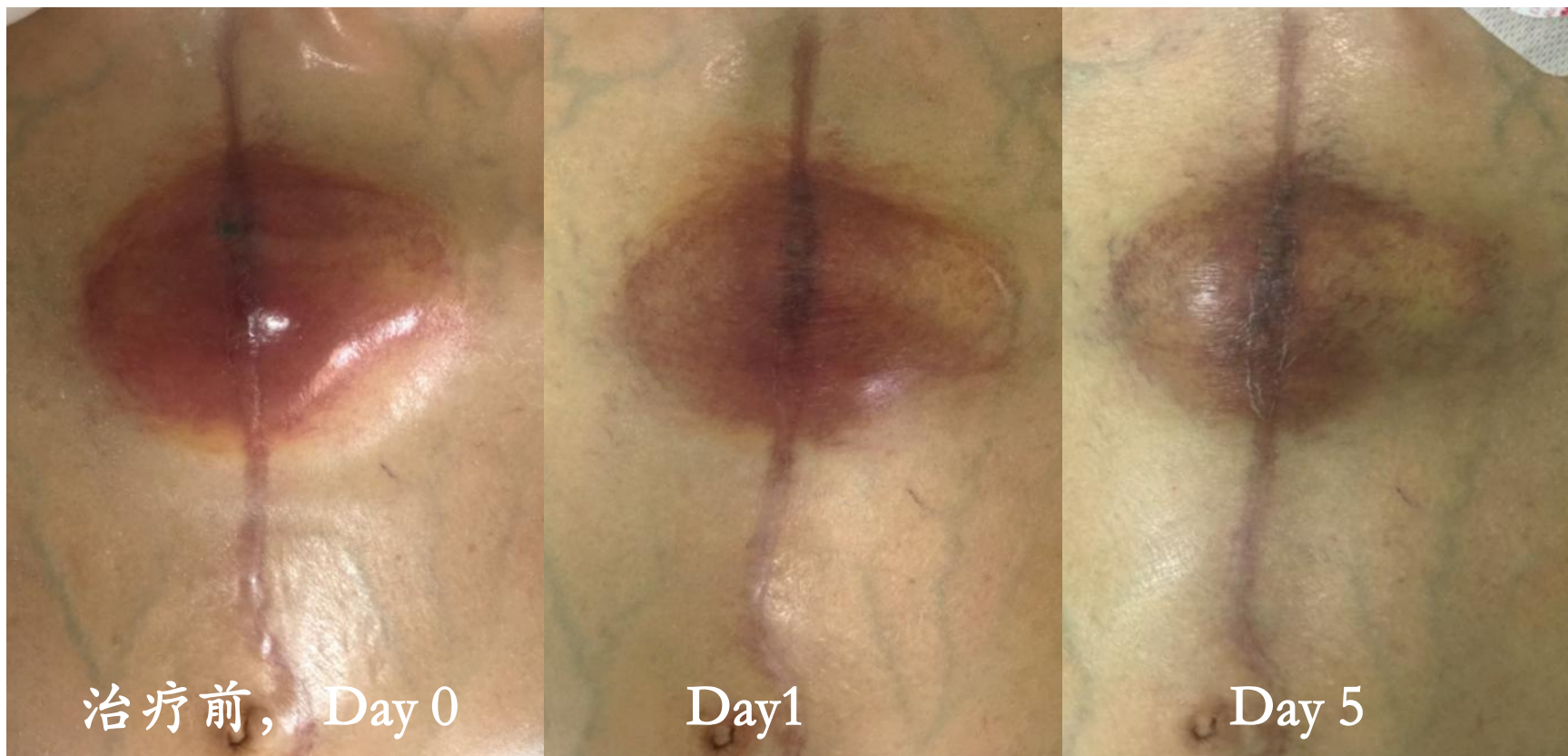
我们团队的首席科学家，北京大学肿瘤医院的陆哲明教授，在国内最早投入到neoantigen的研究领域中。在2016年初，率先开展了使用十种以上的neoantigen多肽在体外刺激患者淋巴细胞的细胞治疗临床研究。

患者，女，35岁，晚期肝内胆管细胞癌。二代测序预测出69个可能位于细胞膜表面的突变，分子/细胞生物学体外方法验证，从中筛选得到13个突变频度在30%以上的突变。根据该突变位点合成Neoantigen多肽。利用北京大学肿瘤医院生物治疗平台，负载DC并刺激CIK，三次回输患者体内。由于等待医院伦理委员会审批，病人测序5个月后才得以在3月底回输细胞。病人病程已经发展至末期，已经两周不能进食，身体条件极端不良。因此，我们不能实施完整治疗方案，省略掉对身体条件有要求的回输前预化疗（消灭血循环中的T细胞），和回输后的大剂量IL2给药（支持扩增后的T细胞生存）。因此，我们预期临床效果会打折扣。主要观察目标定为临床安全性。



# 我们的临床试验 -2016年3月

## 临床试验 - 国内第一例Neoantigen-DC-CIK

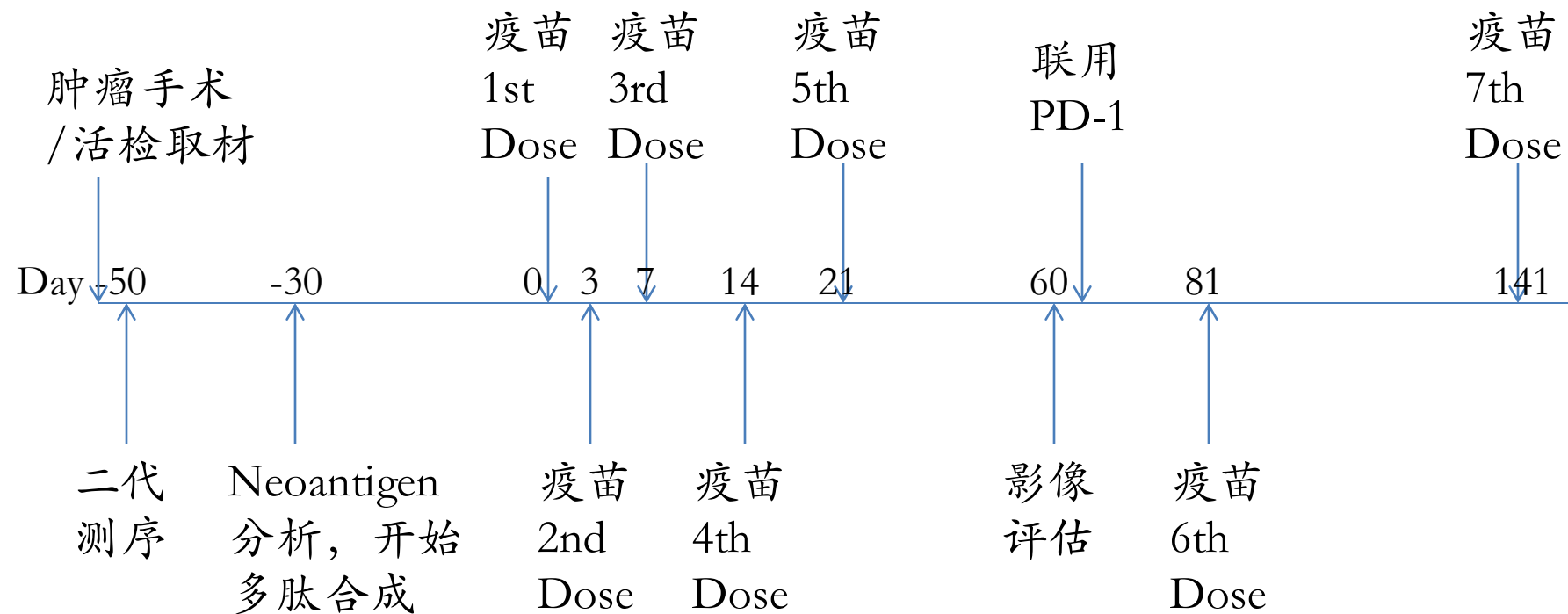


在回输细胞的第二天，患者感觉有肿瘤的地方都感到隐隐作痛。早上在近几周之内第一次自主翻身。突出腹壁的肿瘤摸起来明显变软。肉眼观察，肿瘤在回输细胞前，红肿，紧绷。回输细胞后逐渐变得无光泽，灰暗，表面有皱褶。这些现象符合肿瘤液化坏死的特征。**肿瘤特异杀伤明显！**

# Neoantigen 多肽疫苗是最佳选择

相对于neoantigen负载的免疫细胞治疗， neoantigen多肽疫苗具有更好的安全性，实施简便，病人依从度好，医生配合度高。如今Catherine Wu的黑色素瘤临床一期试验证明了neoantigen多肽疫苗的有效性，我们认为，今后基于neoantigen的肿瘤治疗中，多肽疫苗将是市场上的首选方案。

# 我们的商业计划 - 疫苗治疗流程





# 我们的商业计划 - 临床试验

Neoantigen个性化肿瘤疫苗的技术门槛低，我们需要利用先发优势，根据国内市场特点，建立市场门槛。

国内肿瘤市场的特点是渠道集中度高，支付能力强的病人集中在北上广的大医院。我们既然有先发优势，就要快速通过开展PI-sponsored临床研究方式，快速占领大瘤种的大渠道。

# 我们的商业计划 - 临床试验 - 肺癌 - 北大肿瘤医院

我们首先在4月份左右在北京大学肿瘤医院肺癌内科开展肺癌的临床试验。

两个肺癌适应症的研究：

1. **有淋巴转移不能手术的IIIa期病人**，转移淋巴结切除组织测序，疫苗接种。接种两个月后影像学评估，反应好的病人继续完成疫苗接种疗程。反应不好的病人联用PD-1抗体治疗，观察PD-1抗体有效率是否提高。。
2. **III、IV期手术 (intention to cure)病人**，首先观察术后复发率是否降低（肺癌III、IV期术后复发率为80%）。对复发病人联用PD-1抗体，观察PD-1抗体有效率是否提高。

我们下半年还要在301医院，和医科院肿瘤医院开展肺癌的临床试验。在19年中之前，抢先在国内十家顶级肺癌科室开展临床试验。

同时开展其他大肿瘤病种（结肠癌，肝癌，胰腺癌等）中的临床试验。

# 我们的商业计划 - 临床试验 - 三阴乳腺癌 - 301医院

我们6月份左右在301医院肿瘤内科开展乳腺癌的临床试验。目标是在中国和美国双报。

适应症的选择：

**三阴乳腺癌手术后复发病人。**三阴乳腺癌占乳腺癌总人数的20%，病情发展快，预后差。化疗后手术是首选方案，手术后复发的这部分病人已经没有有效治疗方案。

我们选择这个适应症的原因：

1. 目前没有有效治疗。
2. 我们的疫苗有初步证据显示对三阴乳腺癌有效。
3. 美国PD-1抗体治疗乳腺癌的临床试验失败，我们美国市场竞争对手做这个适应症的可能性不大。
4. 孤儿药
5. 我们的临床试验顾问Dr. Jones建议选这个适应症，在美国申请IND，用中国试验数据持续补充申请，只在美国做一个小型临床试验，FDA大几率会很快批准上市。
6. FDA的批准反过来会加速CFDA对我们国内的批准上市。

# 我们的商业计划 - 委托模式

## 1. 二代测序

这部分技术成熟，市场竞争激烈，价格逐年快速降低。我们将外包这部分工作。

## 2. 多肽生产

从事多肽药物生产的企业多，技术成熟。我们计划将生产环节外包。我们已经与北京的一家多肽药物生产企业达成意向，由对方提供GMP场地，设备，一线生产人员和GMP生产管理体系。我们提供顶层流程设计，特种设备，以及派驻少量生产管理人员。

我们团队中的宇文镐是曾经是美国FDA资深的生物药/疫苗审评专家，在法规领域有20年的经验。宇文镐将主持新生产规范的建立，以及与监管机构的沟通。

## 3. 临床试验

如果经费允许，我们可以将临床试验外包给临床CRO。由我们团队中资深的肿瘤CRO专家来负责与CRO的沟通。

## 我们的商业计划 - 收费临床试验

2017年10月8日，中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（简称《36条》），其中第七条规定“支持拓展性临床试验。对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品医疗器械，经初步观察可能获益，符合伦理要求的，经知情同意后可在开展临床试验的机构内用于其他患者，其安全性数据可用于注册申请。”

第七条给了在临床试验期间拓展使用的合法性，我们有可能在开展了临床试验的医院内向非临床病人提供收费服务。毕竟个性化疫苗是私人定制服务，病人理解付费的合理性。

# 我们的市场策略

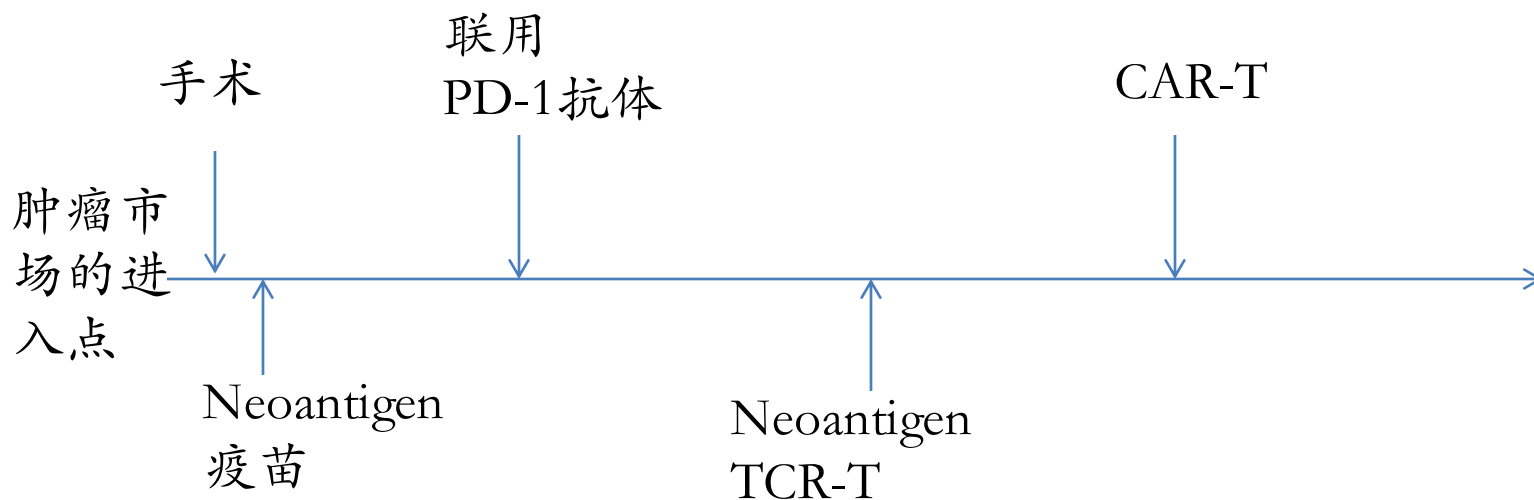
我们最先选择的临床适应症是肿瘤切除后病人，正是肿瘤治疗市场的进入点，患者基数大。未来取代的是术后化疗，市场巨大。

不同于制药企业，我们本质上是私人定制服务，公司直接接触病人，所以我们有机会持续对病人提供后续的个性化服务，例如，PD-1抗体的选择，neoantigen TCR-T治疗（我们已有能力开展），和CAR-T治疗等。

虽然靶向药品种众多，但是我们的差异点是提高治愈的机会，这是肿瘤患者的最高诉求，恰恰是化疗，靶向药，非肿瘤免疫抗体药等做不到的。

# 公司的愿景

## 未来个性化的肿瘤治疗路径



做中国第一的肿瘤个性化治疗平台。



# 我们的现状 - 疫苗及neoantigen-TCR-T

我们是国内最早开展Neoantigen研究的团队，neoantigen发现和治疗平台技术完备，早在2016年初就完成了第一例neoantigen临床试验。目前neoantigen个性化多肽疫苗证明了的安全性，并在三阴乳腺癌手术复发上初步显示疗效。

就联用PD-1抗体的事宜，我们与BMS中国和一家国产PD-1厂家进行了沟通。他们都表示了联合试验的意愿。其中BMS只要求了再看5-8例临床的安全性数据即可。谈话中他们都表示了我们是第一家neoantigen疫苗企业与他们联系PD-1联用临床试验。侧面证明了我们在国内这一新兴领域的领先地位。

多肽疫苗的GMP生产场地和设备已经明确。根据个性化多肽的特点制定出了兼顾经济性的GMP生产规范，随时可以实施。

我们neoantigen-TCR-T的技术平台（包括neoantigen激活T细胞的筛选，单细胞测序，高效率转染T细胞等技术）建设已经完成，随时可以开始临床试验。

我们在北大肿瘤医院的临床申请将于春节后递交伦理委员会批准。

# 公司融资需求

---

我们目前做pre-A轮融资1500万人民币，用于启动GMP生产和301医院，医科院肿瘤医院的肺癌临床试验。在2018年下半年，我们启动A轮融资，用于推动在全国主要肿瘤医院铺开临床试验，拓展渠道。

联系我们

---

谢谢关注！

狄春辉

电话: 18612102093